

УДК 617.7:577.118: 616.441-008.61

## До питання селенодефіциту у пацієнтів з хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією

Ю. В. Булдігіна, канд. мед. наук; Г. М. Терехова, канд. мед. наук; Т. В. Федько, лікар-ендокринолог;  
В. М. Клочкова, наук. співробітник; Л. С. Страфун, мол. науковий співробітник;  
І. І. Савосько, лікар-ендокринолог; З. Г. Лисова, лікар-ендокринолог

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»;  
Київ (Україна)

E-mail:

Yuliya.buldygina@icloud.com

**Актуальність.** В науковій літературі активно обговорюється питання ролі селенодефіциту в розвитку тиреоїдасоціюваної аутоімунної офтальмопатії (АО). На сьогодні, це питання в Україні залишається дискусійним через відсутність даних щодо наявності селенодефіциту в країні та даних про рівні селену (Se) в крові у пацієнтів з хворобою Грейвса (ХГ), ускладненою АО.

**Мета.** Дослідження рівня селену в крові пацієнтів з хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією.

**Матеріал і методи.** Досліджувались рівні Se в крові у 57 пацієнтів з хворобою Грейвса, з яких 44 пацієнта мали аутоімунну офтальмопатію. При аналізі стану аутоімунної офтальмопатії по NOSPECS 2-б клас змін спостерігався у 16 хворих, 3-а та 3-б клас – у 19 хворих, та 4-а клас – у 9 хворих. Всі пацієнти отримували антитиреоїдну терапію і знаходились в стані еутиреозу (середній рівень ТТГ по групі в цілому становив  $1,36 \pm 0,4$  мОд/л при референтних значеннях  $0,4-4,0$  мОд/л). Визначення Se проводилось флуориметричним методом (на спектрофлуориметрі Hitachi MPF-4). При аналізі вмісту Se в крові обстежених хворих за нормальні значення приймалися рівні в межах діапазону 75-120 мкг/л, помірним дефіцитом вважалось значення в межах 50-75 мкг/л, а рівень  $<50$  мкг/л відповідав вираженому селенодефіциту.

**Результати.** При аналізі результатів дослідження рівня Se був виявлений виражений селенодефіцит у 31 з 57 хворих (54%). Отримані результати вмісту Se в крові пацієнтів з хворобою Грейвса та АО продемонстрували, що середній рівень Se був значно меншим за нормальні рівні (75-120 мкг/л) і становив  $60,07 \pm 7,61$  мкг/л. При цьому нормальні рівні Se виявлені у 34% хворих, помірний селенодефіцит спостерігався у 16% пацієнтів, а виражений селенодефіцит – у 50%.

При дослідженні вмісту Se в крові пацієнтів з хворобою Грейвса без АО виявлено, що його середній рівень також був значно меншим за нормальні значення і складав  $34,4 \pm 10,2$  мкг/л. При цьому, нормальний рівень Se мав місце у 31% пацієнтів, а виражений дефіцит визначався у 69%.

**Висновки.** 1. Встановлено, що у 54% пацієнтів з хворобою Грейвса (незалежно від наявності АО) спостерігається виражений селенодефіцит.

2. Виявлено, що у пацієнтів з хворобою Грейвса, ускладненою АО, виражений селенодефіцит мав місце у 50% хворих (при середньому рівні  $60,07 \pm 7,61$  мкг/л). У пацієнтів з ХГ без АО виражений селенодефіцит спостерігався у 69% (при середніх значеннях  $34,4 \pm 10,2$  мкг/л). Вірогідної різниці у рівнях Se між обома групами не зафіксовано ( $p > 0,05$ ). Таким чином можливо припустити, що дефіцит Se не є значущим чинником у розвитку АО при хворобі Грейвса.

3. Враховуючи той факт, що у 34% пацієнтів з хворобою Грейвса та АО дефіцит Se був відсутній, призначення селеновмісних препаратів хворим з АО недоцільне без індивідуального контролю рівня Se.

### Ключові слова:

хвороба Грейвса, аутоімунна офтальмопатія, селен

**Актуальність.** Відомо, що регуляція та метаболізм ендокринної системи відбуваються за участі таких основних мікроелементів, як I, Se, Zn, Cu, залізо і вітамін А. Доведено, що Se діє як суттєвий кофактор, необхідний для активації декількох ферментних систем людини [1]. Він інтегрується в поліпептидні ланцюжки у вигляді 21-ї амінокислоти, селеноцистеїну та білків, які містять селеноцистеїн, і називаються селенопротеїни. Тому ключова метаболічна функція Se була віднесена до його ролі у ферментативному ко-

факторі селеноцистеїну [2-4]. Значення Se і селенопротеїнів при захворюваннях щитоподібної залози (ЩЗ) набуває все більшого визнання [5-7], оскільки роль селенопротеїнів полягає у нейтралізації надлишку  $H_2O_2$  і реактивних форм кисню, які виробляються у великій кількості при патологічній гіперактивності ЩЗ. При цьому зростає необхідність у пропорційно великій

кількості Se для захисту ЩЗ від ушкодження супероксидом [8, 9]. При дефіциті Se спостерігається зниження розщеплення пероксиду всередині клітин ЩЗ [10], що призводить до збільшення частоти некрозу клітин залози та інвазії макрофагів з подальшим розвитком гіперфункції ЩЗ в крові за рахунок вивільнення накопичених гормонів ЩЗ [11-13]. Як і йод, Se впливає на розмір ЩЗ [14], а його дефіцит також може посилювати ефекти йододефіциту та дефіциту вітаміну А або заліза [15, 16]. Відомо, що в районах з дефіцитом Se спостерігається вищий рівень аутоімунних захворювань ЩЗ [17], оскільки регуляція та обмін гормонів ЩЗ вимагають постійного надходження Se, рівень якого в навколишньому середовищі прямо корелює з його рівнями в сироватці [18, 19].

В тиреоїдології виділяють два основних аутоімунних захворювання ЩЗ, що можуть супроводжуватись розвитком аутоімунної офтальмопатії (АО), а саме хворобу Грейвса (ХГ), яка є найпоширенішою причиною тиреотоксикозу, та аутоімунний тиреоїдит (АІТ), який найчастіше призводить до розвитку гіпотиреозу. Біля 90% пацієнтів з АО мають ХГ і тільки 10% страждають від АІТ, при якому офтальмологічні ознаки часто є помірними. Натепер ХГ розглядають як класичне аутоімунне захворювання, в основі патогенезу якого є синтез та зв'язування антитіл до тиреотропного гормону (ТТГ) з а-субодиницею рецептора ТТГ на мембрані тиреоцита, що призводить до активації аденілатциклази, підвищення рівня внутрішньоклітинної цАМФ, результатом чого є фосфорилування протеїнкінази А та активації різних транскрипційних факторів. Ці процеси призводять до збільшення захвату йоду, посиленого синтезу тиреоїдної пероксидази і тиреоглобуліну та, в кінцевому результаті, до гіперфункції ЩЗ [20, 21]. Крім тиреоцитів, ТТГ-рецептори також експресуються на фібробластах і преадіпоцитах тканин орбіт, і коли вони зв'язуються з АТ рТТГ, запускається хронічний запальний каскад, що призводить до наявності інфільтрації в тканинах орбіт, який переважно складається з активованих Т-клітин, що виробляють цитокіни (в основному ІЛ-1, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ), які, в свою чергу, активують секрецію глікозаміногліканів у орбітальних фібробластах, індуючи в подальшому фіброз та набряк тканини орбіти [22, 23].

Зростаюча кількість доказів свідчить, що селеномісні ферменти та їхня антиоксидантна властивість здатні змінювати перебіг аутоімунних процесів [24] при захворюваннях ЩЗ і АО. Ці механізми включають 1) інгібуючий ефект на експресію молекул HLA-DR на тиреоцитах; 2) зниження концентрації антитіл до рецептора ТТГ і антитіл до тиреопероксидази; 3) запобігання дисрегуляції клітинно-опосередкованого імунітету та В-клітинної функції; 4) нейтралізація реактивної форми кисню та гальмування процесів редокс-контролю, необхідних для активації, диференціації та дії лімфоцитів, макрофагів, нейтрофілів, природних клітин-кілерів, що беруть участь як у гострому,

так і в хронічному запаленні орбіти при АО; 5) гальмування експресії прозапальних цитокінів та 6) інгібування простагландину і синтезу лейкотрієну [25-27].

В останні роки селеномісні препарати стали загальнодоступним та популярним варіантом лікування легких форм АО і аутоімунних захворювань ЩЗ [28]. За відсутності надійних доказів на підтримку оптимальної тривалості споживання препаратів Se, клініцисти призначають схеми їх застосування, спираючись на власні уподобання, а не за універсальним загальноновизнаним протоколом. Найбільш популярною стала схема призначення препаратів Se у добовій дозі 200 мкг на протязі 3-х місяців. Спираючись на клінічні дослідження, у 2016 році Європейська тиреоїдна асоціація/Європейська група по вивченню офтальмопатії Грейвса (EUGOGO) прийняли клінічні настанови по включенню такої схеми у лікування АО [29]. Серед різноманітних рекомендацій, експерти пропонують призначення препаратів Se на 6 місяців хворим з легкою АО, оскільки це покращує перебіг хвороби і якість життя пацієнтів, а також попереджує прогресування АО до більш тяжких форм. Наразі така схема спирається на дані про еталонну дозу – це загальна кількість Se для безпечного прийому дорослою людиною, яка нормально харчується і додатково вживає 200 мкг Se на день у вигляді харчової добавки [30]. Частіше, рівень Se в індивідуума при цьому не досліджується до або протягом періоду вживання харчових добавок з Se.

Ця ситуація є доволі небезпечною, оскільки визнана токсичність Se при його надмірному надходженні в організм [31]. Так, надмірне споживання Se може призводити до таких негативних ефектів, як селеноз, при якому розвиваються зміни в нігтях (розриви, аж до їх втрати), волосі, включаючи алопецію [32, 33]. Із прогресуванням селенозу може спостерігатися зниження когнітивної функції, слабкість, параліч і навіть смерть. Враховуючи небезпечність розвитку селенозу при довготривалому споживанні Se, актуальним є питання, чи всі хворі на ХГ з АО потребують його призначення та який оптимальний режим його споживання. Таким чином, за відсутності даних про реальний стан забезпеченості Se пацієнтів з ХГ, ускладненою АО, була сформульована мета нашого дослідження.

**Метою дослідження** було вивчення вмісту Se в крові пацієнтів з хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією.

#### Матеріали і методи

Визначення Se проводилось флуориметричним методом (на спектрофлуориметрі Hitachi MPF-4, перевагою якого є відносна дешевизна і простота виконання при необхідній чутливості (приблизно 0,0004 мкг/мл Se) і незначній похибці вимірювань (2%).

Даний метод визначення ґрунтується на утворенні сполуки Se з 2,3-діамінонафтенном – 4,5-бензопіазоселенолу. Ця сполука флуоресцює під дією ультрафіолетового випромінювання і може бути екстрагована з

кислих водних розчинів толуолом, декаліном, циклогексаном. Останній є найбільш прийнятним, оскільки в ньому практично не розчиняється 2,3-діамінонафтен, а в той же час його комплекс з селеном добре екстрагується. Максимум світлопоглинання розчину 4,5-бензопіазоселену в циклогексані знаходиться при 378 нм, а максимум флуоресценції – при 520 нм [34]. В наших дослідженнях для виділення сполук Se біологічний матеріал розщепляли сумішшю азотної та хлорної кислот при нагріванні до 1000 С.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стюдента. Середні значення представлені, як  $M \pm m$ . Відмінності вважали вірогідними за  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

Проведено проспективне дослідження вмісту Se в крові 57 пацієнтів з хворобою Грейвса, з яких жінок – 46, чоловіків – 11. Середній вік пацієнтів становив  $46,7 \pm 5,8$  років. Всі пацієнти були розподілені на дві групи, в залежності від наявності АО. Групу пацієнтів з ХГ та АО склали 44 особи (33 жінки і 11 чоловіків) віком від 33 до 73 років (середній вік  $48,6 \pm 4,37$ ). Групу пацієнтів з ХГ без АО склали 13 жінок від 40 до 62 років з середнім віком  $46,4 \pm 5,5$  років.

При аналізі стану АО по NOSPECS 2-б клас змін спостерігався у 16 хворих, 3-а та 3-б клас – у 19 хворих, та 4-а клас – у 9 хворих.

В групі пацієнтів без АО 4 пацієнтки мали 1-а та 1-б класи змін (по NOSPECS), однак через те, що такі зміни не розцінюються як прояв аутоімунної офтальмопатії, а є результатом стимулюючої дії надлишку гормонів на симпатичну нервову систему, ці хворі не були включені до групи пацієнтів з АО.

При визначенні вмісту Se в крові обстежених хворих за нормальні значення приймалися рівні в межах діапазону 75-120 мкг/л, помірним дефіцитом ми вважали значення в межах 50-75 мкг/л, а рівень  $< 50$  мкг/л відповідав вираженому селенодефіциту.

При аналізі результатів дослідження рівня Se був виявлений виражений селенодефіцит у 31-го з 57 хворих (54%). Отримані результати вмісту Se в групі пацієнтів з хворобою Грейвса та АО продемонстрували, що середній рівень Se був меншим за нормальний і становив  $60,07 \pm 7,61$  мкг/л. Індивідуальний аналіз продемонстрував коливання цього показника від 1,5 до 142 мкг/л. При цьому нормальні рівні Se виявлені у 34% хворих, помірний селенодефіцит спостерігався у 16% пацієнтів, а виражений селенодефіцит – у 50%.

При дослідженні вмісту Se в крові пацієнтів з хворобою Грейвса без АО виявлено, що його середній рівень також був значно меншим за нормальний і складав  $34,4 \pm 10,2$  мкг/л (при мінімальному значенні 0,5 мкг/л до максимального – 128 мкг/л). Нормальний рівень Se у мав місце у 31% пацієнтів, а виражений дефіцит Se визначався у 69% (Табл.).

**Таблиця 1.** Рівень Se у хворих на ХГ (з аутоімунною офтальмопатією та без неї)

Рівень Se	Пацієнти з ХГ без АО (n=13)	Пацієнти з ХГ та АО (n=44)
Нормальний	4 (31%)	15 (34%)
Помірний селенодефіцит	0	7 (16%)
Виражений селенодефіцит	9 (69%)	22 (50%)

Вірогідних відмінностей середніх показників Se між двома групами не спостерігалось ( $60,07 \pm 7,61$  проти  $34,4 \pm 10,2$  мкг/л;  $p > 0,05$ ).

Таким чином, у більшості пацієнтів з хворобою Грейвса (незалежно від наявності АО) спостерігається виражений селенодефіцит, що потребує призначення селеновмісних препаратів. Отримані дані підтверджуються результатами інших дослідників проблеми селенодефіциту при захворюваннях ЩЗ в Україні, які спостерігали виражений селенодефіцит у хворих з аутоімунними захворюваннями ЩЗ [17].

Ймовірно, що хворі з помірним і вираженим селенодефіцитом потребують різних схем призначення селеновмісних препаратів з різною тривалістю лікування. Наразі дослідження цього питання продовжується.

### Висновки

1. Встановлено, що у 54% пацієнтів з хворобою Грейвса (незалежно від наявності АО) спостерігається виражений селенодефіцит.

2. Виявлено, що у пацієнтів з хворобою Грейвса, ускладненою АО, виражений селенодефіцит мав місце у 50% хворих (при середньому рівні  $60,07 \pm 7,61$  мкг/л). У пацієнтів з ХГ без АО виражений селенодефіцит спостерігався у 69% (при середніх значеннях  $34,4 \pm 10,2$  мкг/л). Вірогідної різниці у рівнях Se між обома групами не зафіксовано ( $p > 0,05$ ). Таким чином можливо припустити, що дефіцит Se не є значущим чинником у розвитку АО при хворобі Грейвса.

3. Враховуючи той факт, що у 34% пацієнтів з хворобою Грейвса та АО дефіцит Se був відсутній, призначення селеновмісних препаратів хворим з АО недоцільне без індивідуального контролю рівня Se.

### Література

1. Thyroid disorders-assessments of trace elements, clinical, and laboratory parameters / E. Przybylik-Mazurek, P. Zagrodzki, S. Kuźniarz-Rymarz, A. Hubalewska-Dydejczyk // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2011. – Vol. 141, № 1-3. – P. 65–75.
2. Selenoprotein synthesis: an expansion of the genetic code / A. Böck, K. Forchhammer, J. Heider, C. Baron // *Trends Biochem. Sci.* – 1991. – Vol. 16, № 12. – P. 463–467.
3. Schomburg L. Selenium, selenoproteins and the thyroid gland: interactions in health and disease / L. Schomburg // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 160–171.



4. **Hardy G.** Selenium supplementation in the critically ill / G. Hardy, I. Hardy, W. Manzanares // *Nutr. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 27, № 1. – P. 21–33.
5. **Rayman M. P.** Selenoproteins and human health / M. P. Rayman // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 9822. – P. 1256–1268.
6. **Schomburg L.** On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroidhormone biosynthesis and human health / L. Schomburg, J. Köhrle // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2008. – Vol. 52, № 11. – P. 1235–1246.
7. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity and their role in human health / L. V. Papp, J. Lu, A. Holmgren, K. K. Khanna // *Antioxid. Redox Signal.* – 2007. – Vol. 9, №7. – P. 775–806.
8. **Köhrle J.** Pathophysiological relevance of selenium / J. Köhrle // *J. Endocrinol. Invest.* – 2013. – Vol. 36, № 10 (Suppl.). – P. 1–7.
9. Selenium, the thyroid, and the endocrine system / J. Köhrle, F. Jakob, B. Contempère, J. E. Dumont // *Endocr. Rev.* – 2005. – Vol. 26, № 7. – P. 944–984.
10. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations / R. Gärtner, B. C. Gasnier, J. W. Dietrich [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 4. – P. 1687–1691.
11. **Bhuyan A. K.** Selenium and the thyroid: A close-knit connection / A. K. Bhuyan, D. Sarma, U. K. Saikia // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 16, Suppl. 2. – P. S354–355.
12. Selenium deficiency aggravates the necrotizing effects of a high iodide dose in iodine deficient rats / B. Contempère, J. F. Deneff, J. E. Dumont, M. C. Many // *Endocrinology.* – 1993. – Vol. 132, № 4. – P. 1866–1868.
13. Selenium deficiency and thyroid fibrosis. A key role for macrophages and transforming growth factor beta (TGF-beta) / Contempère B, Le-Moine O, Dumont JE [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 1996. – Vol. 124, № 1-2. – P. 7–15.
14. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency / L. B. Rasmussen, L. Schomburg, J. Köhrle [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2011. – Vol. 164, № 4. – P. 585–590.
15. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders / V. Triggiani, E. Tafaro, V. A. Giagulli [et al.] // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 277–294.
16. Thyroid volume, selenium levels and nutritional habits in a rural region in Albania / J. Doupis, C. Stavrianos, K. Saltiki [et al.] // *Hormones (Athens).* – 2009. – Vol. 8, № 4. – P. 296–302.
17. **Гончарова О. А.** Селен и щитовидная железа (обзор литературы и данные собственных исследований) / О. А. Гончарова // *Эндокринологія.* – 2014. – Т. 19, № 2. – С.149–155.
18. The H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-generating system modulates protein iodination and the activity of the pentose phosphate pathway in dog thyroid / B. Corvilain, J. van Sande, E. Laurent, J. E. Dumont // *Endocrinology.* – 1991. – Vol. 128, № 2. – P. 779–785.
19. Role of the cyclic adenosine 3',5'-monophosphate and the phosphatidylinositol-Ca<sup>2+</sup> cascades in mediating the effects of thyrotropin and iodide on hormone synthesis and secretion in human thyroid slices / B. Corvilain, E. Laurent, M. Lecomte [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 79, № 1. – P. 152–159.
20. **Girgis C. M.** Current concepts in Graves' disease / C. M. Girgis, B. L. Champion, J. R. Wall // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 135–144.
21. **Ludgate M.** Animal models of Graves' disease / M. Ludgate // *Eur. J. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 142, № 1. – P. 1–8.
22. Graves' ophthalmopathy: a review of immunogenetics / O. Khalilzadeh, S. Noshad, A. Rashidi, A. Amirzargar // *Curr. Genomics.* – 2011. – Vol. 12, № 8. – P. 64–75.
23. **Weetman A. P.** Graves' disease / A. P. Weetman // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, № 17. – P. 1236–1248.
24. **Taylor E. W.** Selenium and cellular immunity. Evidence that selenoproteins may be encoded in the +1 reading frame overlapping the human CD4, CD8, and HLA-DR genes / E. W. Taylor // *Biol. Trace Elem. Res.* – 1995. – Vol. 49, № 2-3. – P. 85–95.
25. **Dhamasena A.** Selenium supplement at ion in thyroid associated ophthalmopathy: an update / A. Dhamasena // *Int. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 365–375.
26. Anti-oxidant actions of selenium in orbital fibroblasts: a basis for the effects of selenium in Graves' Orbitopathy / G. Rotonotto Dottore, M. Leo, G. Casini [et al.] // *Thyroid.* – 2017. – Vol. 27, № 2. – P. 271–278.
27. A prospective investigation of Graves' disease and selenium: thyroid hormones, auto-antibodies and self-rated symptoms / J. Calissendorff, E. H. Mikulski, E. H. Larsen, M. Möller // *Eur. Thyroid J.* – 2015 – Vol. 4, № 2. – P. 93–98.
28. **Marcocci C.** Role of oxidative stress and selenium in Graves' hyperthyroidism and orbitopathy / C. Marcocci, L. Bartalena // *J. Endocrinol. Invest.* – 2013. – Vol. 36, № 10 (Suppl.). – P. 15–20.
29. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy / L. Bartalena, L. Baldeschi, R. Boboridis [et al.] // *Eur. Thyroid J.* – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 9–26.
30. **Patterson P.** Naturally occurring selenium compounds in cancer chemoprevention trials: a workshop summary / P. Patterson, O. A. Levander // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 1997. – Vol. 6, № 1. – P. 63–69.
31. **Nuttall K. L.** Evaluating selenium poisoning / K. L. Nuttall // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2006. – Vol. 36, № 4. – P. 409–420.
32. Endemic selenium intoxication of humans in China / G. Q. Yang, S. Z. Wang, R. H. Zhou, S. Z. Sun // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1983. – Vol. 37, № 5. – P. 872–881.
33. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase / J. T. Rotruck, A. L. Pope, H. Ganther [et al.] // *Science.* – 1973. – Vol. 179, № 4073. – P. 588–590.
34. Флуорометрическое определение селена 2,3-диаминонафталином в биологических материалах / И. И. Назаренко, И. В. Кислова, Т. М. Гусейнов [и др.] // *Журн. аналит. химии.* – 1975. – Т. 30, Вып. 4. – С. 733–737.

*Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.*

*Поступила 14.01.2019*

## К вопросу селенодефицита у пациентов с болезнью Грейвса, осложненной аутоиммунной офтальмопатией

Булдыгина Ю.В., Терехова Г.Н., Федько Т.В., Клочкова В.Н., Страфун Л.С., Савосько И.И., Лысова З.Г.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»; Киев (Украина)

**Актуальность.** В научной литературе активно обсуждается вопрос роли селенодефицита в развитии тиреодассоциированной аутоиммунной офтальмопатии (АО). На сегодня этот вопрос в Украине остается дискуссионным, из-за отсутствия данных о наличии селенодефицита в стране и данных об уровнях селена в крови пациентов с болезнью Грейвса, осложненной АО.

**Цель.** Исследование уровня селена в крови пациентов с болезнью Грейвса, осложненной аутоиммунной офтальмопатией.

**Материалы и методы.** Исследовались уровни селена в крови 57 пациентов с болезнью Грейвса, из которых 44 пациента имели аутоиммунную офтальмопатию. При анализе состояния аутоиммунной офтальмопатии по NOSPECS 2-б класс изменений наблюдался у 16 больных, 3-а и 3-б класс – у 19 больных, и четвертый класс – у 9 больных. Все пациенты получали анти тиреоидную терапию и находились в состоянии эутиреоза (средний уровень ТТГ по группе в целом составлял  $1,36 \pm 0,4$  мОд/л при референтных значениях 0,4–4,0 мЕд/л). Все пациенты находились в состоянии эутиреоза (получали анти тиреоидную терапию). Определение селена проводилось флуориметрическим методом (на спектрофлуориметре Hitachi MPF-4). При анализе содержания Se в крови обследованных больных за нормальные значения принимались уровни в пределах диапазона 75–120 мкг / л, умеренным дефицитом мы считали значения в пределах 50–75 мкг / л, а уровень <50 мкг / л отвечал выраженному селенодефициту.

**Результаты.** При анализе результатов исследования уровня Se, выявлен выраженный селенодефицит у 31

из 57 больных (54%). Полученные результаты содержания Se в крови пациентов с болезнью Грейвса и АО продемонстрировали, что средний уровень Se был значительно меньше по сравнению с нормальными значениями (75–120 мкг/л) и составил  $60,07 \pm 7,61$  мкг/л. При этом нормальные значения Se выявлены у 34% больных, умеренный селенодефицит наблюдался у 16% пациентов, а выраженный селенодефицит – у 50%.

При исследовании содержания Se в крови пациентов с болезнью Грейвса без АО выявлено, что его средний уровень также был значительно меньше нормальных значений и составлял  $34,4 \pm 10,2$  мкг/л. При этом нормальный уровень Se имел место у 31% пациентов, а выраженный дефицит определялся у 69%.

**Выводы.** 1. Установлено, что у 54% пациентов с болезнью Грейвса (независимо от наличия АО) наблюдается выраженный селенодефицит.

2. Выявлено, что у пациентов с болезнью Грейвса, осложненной АО, выраженный селенодефицит имел место у 50% больных (при среднем уровне  $60,07 \pm 7,61$  мкг/л). У пациентов без АО выраженный селенодефицит наблюдался у 69% (при средних значениях  $34,4 \pm 10,2$  мкг/л). Достоверной разницы уровней Se между группами не зафиксировано ( $p > 0,05$ ). Таким образом, возможно допустить, что дефицит Se не является значимым фактором в развитии АО при болезни Грейвса.

3. Учитывая тот факт, что у 34% пациентов с болезнью Грейвса и АО дефицит Se отсутствовал, то назначение селеносодержащих препаратов больным с АО нецелесообразно без индивидуального контроля уровня Se.

**Ключевые слова:** болезнь Грейвса, аутоиммунная офтальмопатия, селен