

На правах рукописи

ШАБАЛИНА Елена Александровна

**ПРЕПАРАТЫ СЕЛЕНА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ
АУТОИММУННЫХ ТИРЕОПАТИЙ**

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первом Московском государственном медицинском университете имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Научный руководитель:

Фадеев Валентин Викторович член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Бирюкова Елена Валерьевна - д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, профессор кафедры эндокринологии

Кияев Алексей Васильевич – д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной педиатрии

Ведущая организация – ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «20» марта 2024 года в 10:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.06 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте <http://www.rmapo.ru/>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Аутоиммунные тиреопатии (АТ) – наиболее распространенная аутоиммунная патология, которая встречается у 5% населения мира (преимущественно у женщин), клинически проявляющаяся нарушением функции щитовидной железы (ЩЖ) [Klecha AJ, Barreiro Arcos ML, Frick L et al. 2008]. Болезнь Грейвса (БГ) представляет собой системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие воздействия специфических аутоантител (АТ-р.ТТГ) на рецептор к тиреотропному гормону (ТТГ), клинически проявляющееся поражением щитовидной железы (ЩЖ) с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (эндокринная офтальмопатия, претибиальная микседема, акропахия). Заболевание встречается у лиц различного возраста, в 5-10 раз чаще у женщин чем у мужчин. В Европе первичным вариантом терапии обычно является лечение тиреостатическими препаратами (ТП), однако, только не более, чем у 50 % пациентов, получавших тиреостатическую терапию, будет наблюдаться длительная иммунологическая ремиссия заболевания [Hegedüs L. 2009]. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) распространенное заболевание, гетерогенное по своей иммунологической природе, отдельные признаки которого выявляются более чем у 10% женщин и 2% взрослых мужчин [Weetman A. P., McGregor A. M. 1994]. АИТ характеризуется образованием воспалительных лимфоцитарных инфильтратов в паренхиме ЩЖ и возможным развитием гипотиреоза в дальнейшем. В процессах, приводящих к поражению и/или гибели тироцитов при АИТ, вне зависимости от активирующей причины (цитотоксические Т – клетки, аутоантитела, дефекты апоптоза), принимают участие цитокины. [Mackenzie W. A., Davies T. F. 1987; Bogner U., Schleusener H., Wall J. R. 1984; Rodien P, Madec AM, Ruf J. et al. 1996]. Патогенез АТ на 70-80% обусловлен генетическими факторами и на 20-30% - факторами окружающей среды. Факторы окружающей среды, такие как вирусные инфекции, уровень потребления йода, лекарственные препараты, курение, алкоголь, стресс, витамин Д, селен (Se), вероятно, могут участвовать в развитии АТ [Wiersinga W. M. 2016]. После установления физиологического значения Se и Se-содержащих протеинов в работе ЩЖ, особый интерес стало представлять изучение влияния соединений микроэлемента на течение и прогноз АТ.

На сегодняшний день в мире проведен ряд клинических исследований у пациентов с различными вариантами АТ, в которых продемонстрировано как положительное, так и нейтральное влияние Se на течение аутоиммунной патологии ЩЖ.

Степень разработанности темы

В эпидемиологических исследованиях продемонстрирована взаимосвязь между низкой обеспеченностью селеном и риском развития аутоиммунного тиреоидита, болезни Грейвса и узлового зоба [Wu et al. 2015]. За последние 10 лет проведен ряд исследований по применению селена в составе консервативной терапии БГ и при различных формах АИТ. Результаты исследований достаточно противоречивы и характеризуются низкой воспроизводимостью эффекта. Несмотря на то, что селен включен только в клинические рекомендации по эндокринной офтальмопатии (ЭОП) и рекомендован пациентам с легкой офтальмопатией Грейвса, с относительно небольшой длительностью заболевания, поскольку данная терапия приводит к улучшению глазных проявлений и качества жизни, а также предупреждает прогрессирование заболевания до более тяжелых форм [Bartalena L. et al. 2016], препараты селена широко используются клиницистами при различных вариантах АТ [Negro R. et al. 2016; Negro R. et al. 2018]. Таким образом проведение клинических исследований с целью определения эффектов селена и выделения соответствующей популяции пациентов с аутоиммунным заболеванием ЩЖ, у которой применение препарата было бы наиболее эффективным является актуальной задачей.

Цель исследования

Изучить возможность использования селенметионина в качестве сопутствующей иммуномодулирующей терапии при основных аутоиммунных заболеваниях ЩЖ.

Задачи исследования

1. Изучить влияние селенметионина на вероятность ремиссии БГ на фоне стандартной консервативной тиреостатической терапии.
2. Изучить влияние селенметионина на прогноз функции ЩЖ при его назначении пациентам с эутиреоидным носительством антител к тиреоидной пероксидазе (АИТ в фазе эутиреоза).
3. Изучить влияние селенметионина на прогноз функции ЩЖ при его назначении пациентам с АИТ в фазе субклинического гипотиреоза.

Объект и предмет исследования

Объект исследования – пациенты с БГ, которым планируется проведение консервативной терапии, эутиреозом и носительством антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), субклиническим гипотиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО.

Предмет исследования – определение влияния селена на клинические исходы, функцию ЩЖ и отдельные признаки АТ (антитела к рецепторам ТТГ, АТ-ТПО, эхогенность паренхимы ЩЖ, объем ЩЖ).

Научная новизна

Установлено нейтральное действие селена в отношении клинических исходов и отдельных признаков болезни Грейвса.

Установлено нейтральное действие селена в отношении функции ЩЖ и отдельных признаков АИТ у пациентов с эутиреозом и носительством АТ-ТПО.

Определено, что применение селенметионина в дозе 200 мкг/сут сопровождается нормализацией функции ЩЖ у пациентов с субклиническим гипотиреозом.

Теоретическая и практическая значимость работы

По результатам проведенного клинического исследования решена научная задача – выделена популяция пациентов с субклиническим гипотиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО, у которой применение селенметионина 200 мкг в сутки приводило к нормализации функции ЩЖ у большей части лиц. У пациентов с болезнью Грейвса и носительством АТ-ТПО применение селенметионина в дозе 200 мкг в сутки не влияло на функцию ЩЖ и отдельные признаки аутовоспалительного процесса.

Методология и методы исследования

Проведено открытое, рандомизированное, контролируемое исследование с использованием клинических, гормональных, инструментальных и статистических методов с участием пациентов с БГ, носительством АТ-ТПО, субклиническим гипотиреозом. Все исследования выполнены на сертифицированном оборудовании. Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета программ «SPSS 17.0», что обеспечило достоверность сформулированных выводов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Применение селенметионина на фоне консервативной терапии БГ сопровождается нейтральным эффектом в отношении клинических исходов и отдельных признаков заболевания (антитела к рецепторам ТТГ, АТ-ТПО, эхогенность паренхимы ЩЖ, объем ЩЖ)
2. Применение селенметионина у пациентов с эутиреозом и носительством АТ-ТПО сопровождается нейтральным эффектом в отношении функции ЩЖ и отдельных признаков АИТ (уровень АТ-ТПО, эхогенность ЩЖ)
3. Применение селенметионина у пациентов с субклиническим гипотиреозом приводит к нормализации функции ЩЖ, но не влияет на уровень АТ-ТПО и эхогенность паренхимы ЩЖ

Степень достоверности и апробация результатов

Определение лабораторных показателей проводилось на современных высокоточных биохимических анализаторах. Анализ данных проводился с помощью статистических методов, соответствующих особенностям распределения пациентов в группах. Проведение диссертационного исследования одобрено Межвузовским Комитетом по этике при ассоциации медицинских и фармацевтических ВУЗОВ (Протокол №10-08 от 11 декабря 2008 года). Апробация работы состоялась на заседании кафедры эндокринологии № 1 Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 23 от 21.06.2023г). Основные результаты диссертационной работы представлены на VII Международном научном конгрессе «Глобалистика-2023» (онлайн-формат, 19 апреля 2023г.).

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты исследования используются при подготовке студентов, клинических ординаторов, аспирантов на кафедре эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского Сеченовского университета. Акт внедрения №275-У от 19.06.2023г.

Результаты диссертационного исследования используются в практической работе врачами-эндокринологами отделения эндокринологии №2 клиники эндокринологии УКБ№2 Сеченовского университета. Акт внедрения № 277-Л от 19.06.2023г.

Личный вклад соискателя выражается в планировании и реализации всех этапов работы: сбор материала, систематизация и статистическая обработка полученных данных, анализ результатов исследования. Проведенный автором анализ полученных результатов позволил сделать обоснованные выводы и представить практические рекомендации по результатам выполненной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки) в области исследования: п. 4. «этиология и патогенез эндокринных заболеваний, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции» и п.5. «лечение эндокринных заболеваний: гормонотерапия, химиотерапия, хирургическая коррекция, лучевая терапия, патогенетическая терапия, разработка новых методов лечения эндокринных заболеваний (генотерапия, поиск локаторов и стимуляторов секреции гормонов и др.)».

Публикации

По теме диссертации опубликованы 3 научные работы, из них 3 статьи в научных журналах и изданиях, включенных ВАК РФ в перечень Российских рецензируемых научных журналов и изданий для изложения основных научных результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов исследования и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложения. Работа изложена на 105 страницах, содержит 53 таблицы, 47 рисунков. Библиографический список содержит 100 литературных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование, включившее три категории пациентов: 1) БГ, 2) носительство АТ-ТПО, 3) субклинический гипотиреоз у носительниц АТ-ТПО.

Материалы и дизайн исследования - 1 (болезнь Грейвса). 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 месяцев. Критериями невключения в исследование являлись: беременность и кормление грудью, тяжелые осложнения тиреотоксикоза, объем щитовидной железы более 40 мл, наличие сопутствующей активной эндокринной орбитопатии (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 и 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 2 группы: пациентки основной группы (n=14), которые помимо тиреостатической терапии получали Se (L-селенметионин) 200 мкг в сутки, в виде зарегистрированной в РФ (Селен, Альтера Холдинг) пищевой добавки, 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 месяцев, в качестве тиреостатического препарата во всех случаях применялся тиамазол.

Исходно и каждые 3 месяца наблюдения оценивались показатели: ТТГ, св.Т₄, св.Т₃, АТ-ТПО и АТ-р.ТТГ, также проводилось УЗИ щитовидной железы, оценивались объем и эхогенность паренхимы ЩЖ. Период наблюдения составил 18 месяцев (12 месяцев терапии, 6 месяцев наблюдения после отмены тиреостатической терапии тиамазолом, Se отменялся после 15 месяцев наблюдения). Дизайн исследования представлен на Рис.1.

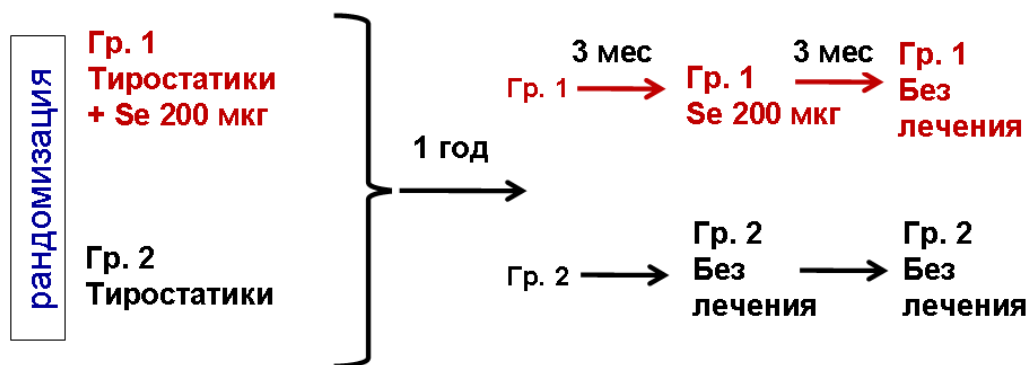


Рисунок 1. Дизайн исследования (1)

Из 28 включенных в исследование пациенток, 27 завершили исследование. 1 пациентка выбыла на 10 месяце наблюдения по причине наступившей беременности (отмена комбинированного орального контрацептива по собственной инициативе).

Материалы и дизайн исследования - 2 (носительство АТ-ТПО, субклинический гипотиреоз у носительниц АТ-ТПО)

В исследование были включены пациентки в возрасте от 20 до 50 лет: 40 пациенток носительниц АТ-ТПО (АТ-ТПО > 100 мЕд/л) с уровнем ТТГ (ТТГ 0,4-4,0 мЕд/л) и тиреоидных гормонов в пределах референсного диапазона, 11 пациенток с субклиническим гипотиреозом (ТТГ 4,0-10,0 мЕд/л) и носительством АТ-ТПО (АТ-ТПО > 100 мЕд/л). Критериями невключения в исследование являлись: беременность и кормление грудью, тяжелая полиорганная патология, психологический статус пациентки, не позволяющий понять сущность и цели участия в исследовании, отказ от участия в исследовании в том числе и без объяснения причины. У каждой пациентки было получено информированное согласие на участие в исследовании, после чего пациентки с помощью открытой блоковой рандомизации с использованием таблицы случайных чисел были разделены на 2 группы: пациентки основной группы (20 - носительницы АТ-ТПО; 6 - субклинический гипотиреоз), которые получали селен (L-селенметионин) (Se) 200 мкг в сутки, в виде зарегистрированной в РФ (Селен, Альтера Холдинг) пищевой добавки, ежедневно, в один из приемов пищи и женщины контрольной группы (20 - носительницы АТ-ТПО; 5 - субклинический гипотиреоз), которые на протяжении исследования находились под динамическим наблюдением. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Дизайн исследования представлен на Рис. 2.

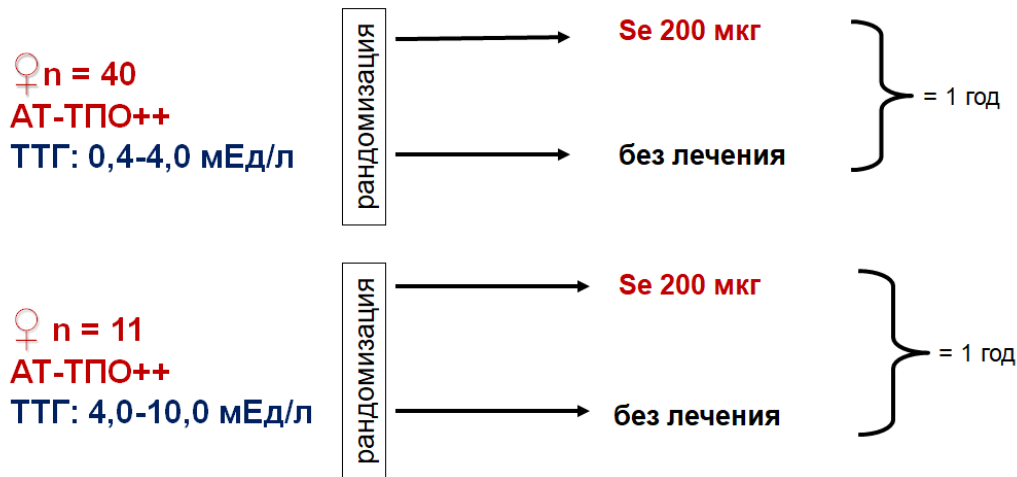


Рисунок 2. Дизайн исследования (2)

Исходно и каждые 3 месяца наблюдения оценивались показатели: ТТГ, св.Т₄, св.Т₃, АТ-ТПО, также проводилось УЗИ ЩЖ, оценивались объем и эхогенность паренхимы ЩЖ. Все пациентки, включенные в исследование, его завершили.

Лабораторные методы.

Тиреотропный гормон (ТТГ) – иммунохемилюминесцентный метод, набор “Immulite”(США); референс 0,4-4,0 мкМЕ/мл.

Свободный тироксин (св.Т₄) – иммунохемилюминесцентный метод, набор “Immulite”(США); референс 11,5-23,2 пмоль/л.

Свободный трийодтиронин (св.Т₃) – иммунохемилюминесцентный метод, набор “Bayer-ACS:180” (Германия); референс 3,5-6,5 пмоль/л.

Антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) – иммуноферментный метод, набора “Хема-Медика” (Россия); референс 0-60 МЕ/мл.

Антитела к рецепторам ТТГ(2) (АТ-р.ТТГ) – радиорецепторный метод, набор “CIS Bio International ” (Франция); референс 0-1 МЕ/л.

Инструментальные методы.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ 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

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 Ман-Уитни, χ^2 (кси-квадрат). Изменения количественных показателей в связанных выборках оценивалось с помощью критерия Уилкоксона с последующим post-hoc анализом с поправкой на множественность сравнений. Результат или разница значений считалась достоверной при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные показатели пациенток

Болезнь Грейвса

Исходно по показателям ТТГ, св.Т₄, св.Т₃, АТ-ТПО, АТ-р.ТТГ, объему ЩЖ по данным УЗИ пациентки двух групп между собой не отличались ($p > 0,05$) (табл. 1), что свидетельствует об относительной гомогенности выборок.

Таблица 1. Исходные показатели у пациенток с БГ

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			P
	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. Т ₃ , пмоль/л	9,12	7,40	15,40	12,30	10,60	17,90	0,089
св. Т 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-р.ТТГ, МЕ/л	5,50	3,24	9,60	11,60	5,39	15,00	0,312
VЩЖ, мл	14,80	13,70	20,70	19,00	16,00	25,80	0,301

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

Таблица 2. Эхогенность паренхимы ЩЖ исходно у пациенток с БГ.

Параметр		Основная группа (Se)		Контрольная группа		Хи-квадрат Пирсона
		n	%	n	%	
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	

Носительство АТ-ТПО. Субклинический гипотиреоз у носительниц АТ-ТПО

Исходно по показателям ТТГ, св.Т₃, АТ-ТПО, объёму ЩЖ по данным УЗИ среди носительниц АТ-ТПО в двух группах отличий не наблюдалось ($p > 0,05$) (табл.3). Исходно отличия между группами отмечались только по уровню св.Т₄, который в группе Se был статистически, но не клинически, значимо ниже, чем в группе контроля 13,15 [11,75; 14,40] и 14,15 [12,95; 15,40] пмоль/л соответственно ($p = 0,029$).

Таблица 3. Исходные показатели у пациенток с носительством АТ-ТПО

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
Возраст, лет	38,50	28,00	49,00	31,50	25,50	40,00	0,113
ТТГ, кМЕ/мл	2,28	1,57	3,40	2,00	1,40	2,90	0,432
св.Т ₃ , пмоль/л	4,35	4,10	4,60	4,65	4,25	4,90	0,065
св.Т ₄ , пмоль/л	13,15	11,75	14,40	14,15	12,95	15,40	0,029
АТ-ТПО, МЕ/мл	642,50	334,50	1043	435,50	223,50	1300	0,515
VЩЖ, мл	13,80	11,35	16,90	12,60	10,00	14,50	0,379

Таблица 4. Эхогенность паренхимы ЩЖ у носительниц АТ-ТПО исходно

Параметр		Основная группа (Se)		Контрольная группа		Хи-квадрат Пирсона
		n	%	n	%	
Эхогенность исходно	сниженная	12	60	11	55	0,749
	смешанная	3	15	2	10	
	средняя	5	25	7	35	

Также не наблюдалось статистически достоверных отличий между группами по эхогенности паренхимы ЩЖ (табл. 4).

Исходно по показателям ТТГ, св.Т₃, св.Т₄, объёму ЩЖ по данным УЗИ среди пациенток с субклиническим гипотиреозом и высоким уровнем АТ-ТПО в двух группах отличий не наблюдалось ($p>0,05$) (табл. 5). Отличия между группами исходно отмечались только по уровню АТ-ТПО, который в группе Se был статистически значимо выше, чем в группе контроля 719[417; 1422] и 207[171; 270] МЕ/мл соответственно ($p=0,028$).

Таблица 5. Исходные показатели у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

Параметр	Основная группа (Se)			Контрольная группа			p
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
Возраст, лет	42,50	42,00	49,00	41,00	38,00	48,00	0,27
ТТГисх., кМЕ/мл	6,05	5,70	6,70	4,60	4,20	5,04	0,273
св.Т ₃ исх., пмоль/л	3,85	3,65	4,40	4,70	4,10	4,90	0,099
св.Т ₄ исх., пмоль/л	12,66	11,50	13,70	12,90	12,50	14,80	0,712
АТ-ТПОисх., МЕ/мл	719,00	417,00	1422	207,00	171,00	270,00	0,028
VЩЖ исх., мл	14,62	6,00	24,50	13,80	9,60	14,80	0,715

Таблица 6. Эхогенность паренхимы ЩЖ у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО исходно

Параметр		Основная группа (Se)		Контрольная группа		Хи-квадрат Пирсона
		n	%	n	%	
Эхогенность исходно	сниженная	6	100	4	80	0,455
	смешанная	0	0	0	0	
	средняя	0	0	1	20	

Статистически значимых отличий между группами по эхогенности паренхимы ЩЖ не отмечалось (табл.6).

Результаты

Болезнь Грейвса

К 3 месяцу терапии 14/14 (100%) пациенток из 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 приема тиреостатических препаратов. На протяжении всего периода наблюдения не выявлено достоверно значимых отличий динамики показателей ТТГ, св. Т₃ (рис.3,4), пациентки обеих групп с одинаковой скоростью достигали эутиреоза.

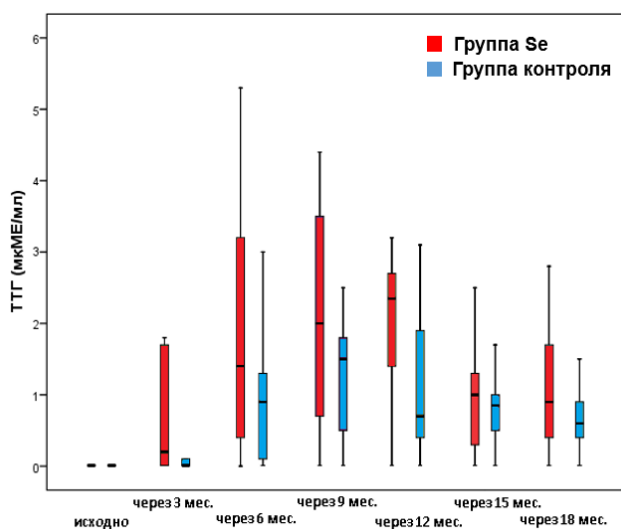


Рис.3. Динамика ТТГ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

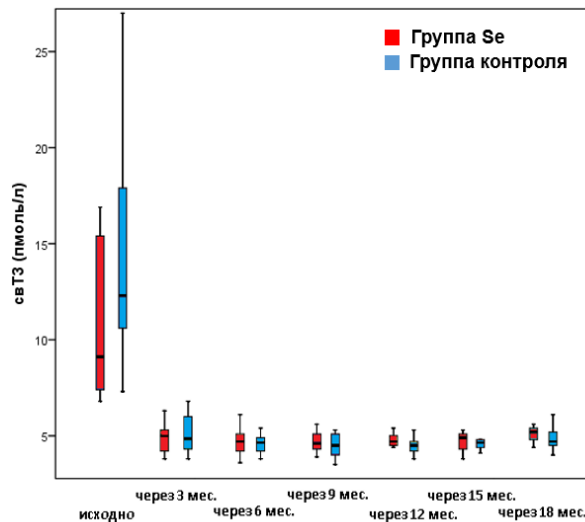


Рис. 4. Динамика св.Т₃ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

При оценке динамики показателя св.Т₄ (рис.5) были выявлены статистически значимые отличия между группами на 6 и 18 месяцев наблюдения. На этих сроках показатель св.Т₄ был статистически достоверно выше в группе Se в сравнении с контрольной группой: на 6 месяце 14,75 [13,7;16,3] и 12,95 [12,1;14,2] пмоль/л ($p=0,015$), на 18 месяце 16,3 [13,9;16,8] и 13,1 [12,9;14,8] пмоль/л ($p=0,008$) соответственно. Тенденция к большим значениям св.Т₄ в группе Se в сравнении с группой контроля отмечена на разных сроках терапии, однако статистической, но не клинической, значимости отличия достигли лишь в указанные сроки. В целом же не наблюдалось статистически значимых отличий между группами терапии в отношении изменения функции ЩЖ (сроков достижения эутиреоза).

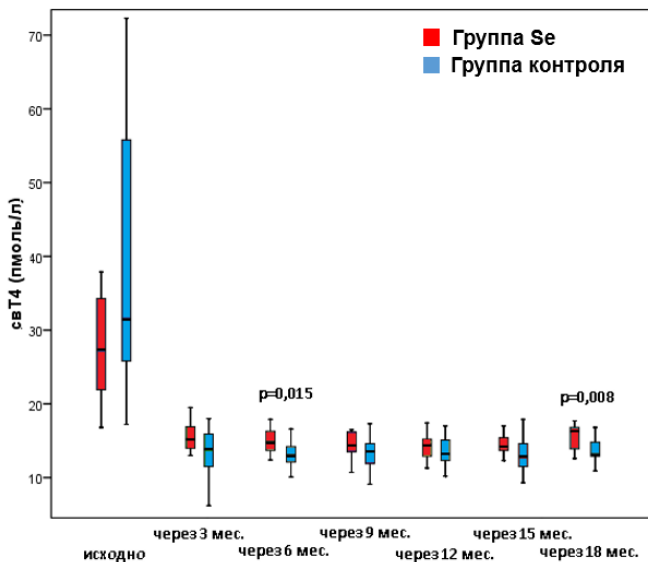


Рисунок 5. Динамика св.Т₄ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

На протяжении всего периода наблюдения в обеих группах терапии наблюдалась тенденция к снижению АТ-ТПО и АТ-р.ТТГ от исходного к 18 месяцу, однако не наблюдалось статистически значимых различий между группами по данным показателям (рис. 6,7)

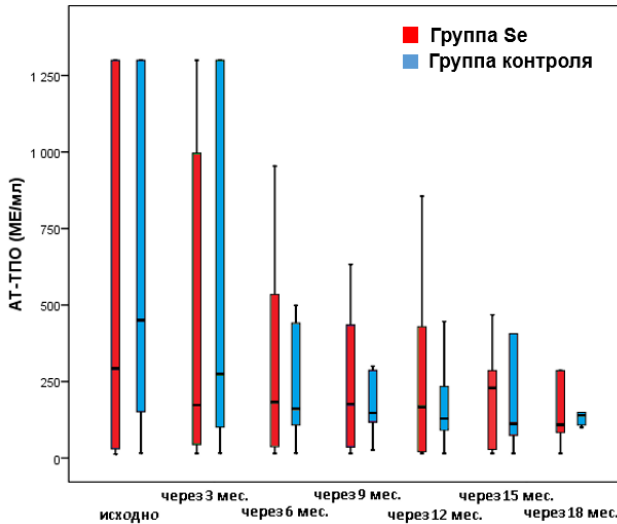


Рис. 6. Динамика АТ-ТПО в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

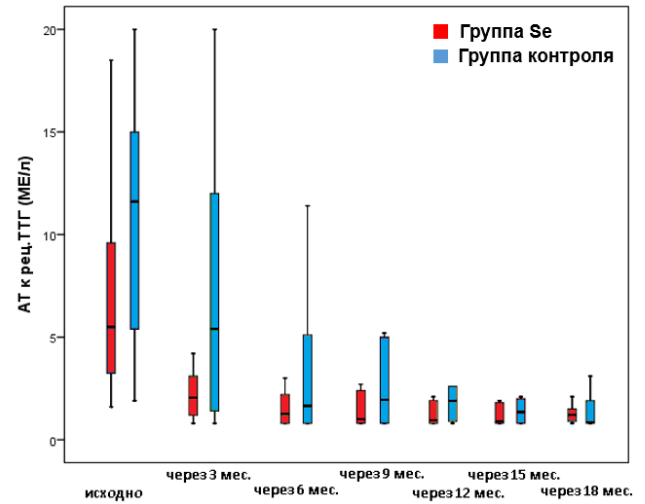


Рис.7. Динамика АТ-рТТГ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

При оценке объема (V) ЩЖ и эхогенности паренхимы ЩЖ не наблюдалось статистически значимых отличий между группами терапии (рис. 8; рис.9). В обеих группах наблюдалась тенденция к снижению V ЩЖ, а также снижение числа пациентов со сниженной эхогенностью от исходного к концу периода наблюдения, вероятно свидетельствующие о снижении активности аутоиммунного процесса.

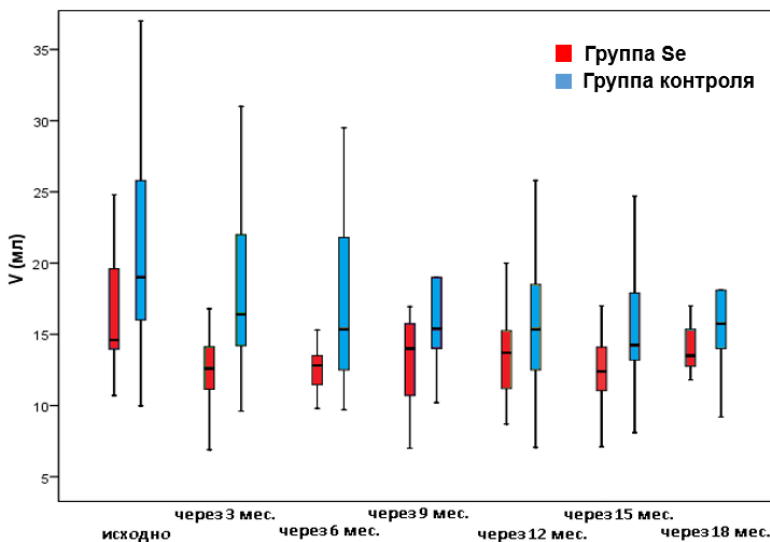


Рисунок 8. Изменение объема ЩЖ в течение 18 месяцев у пациенток с БГ

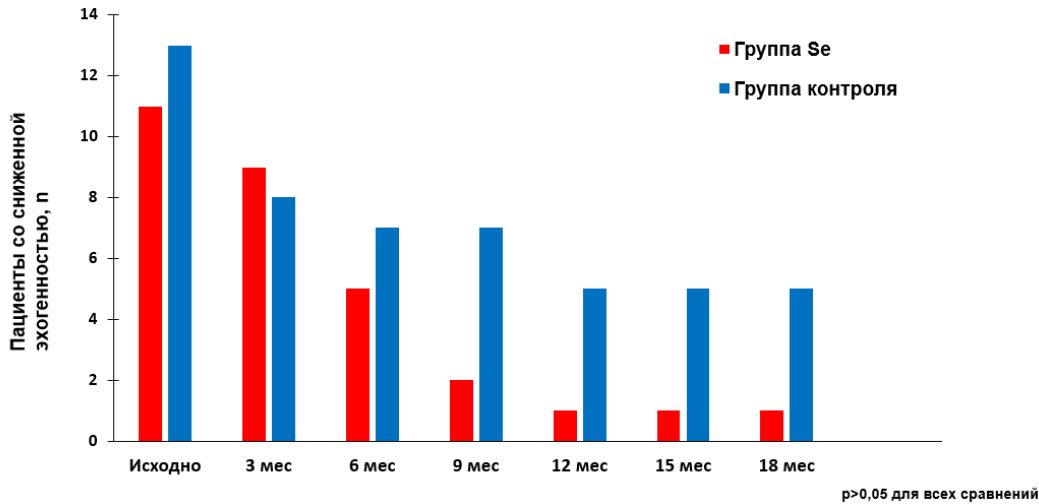


Рисунок 9. Изменение числа лиц со сниженной эхогенностью паренхимы ЩЖ среди пациенток с БГ в течение 18 месяцев наблюдения. Всего, на момент окончания периода наблюдения, было выявлено 8 рецидивов БГ: 4 - в группе терапии Se и 4 случая в контрольной группе. Средний срок развития рецидива составил 3,25 (1,0; 6,0) месяца в обеих исследуемых группах. Статистически значимой разницы в вероятности и сроках развития рецидива между группами не получено (табл.7, 8). Это свидетельствует о том, что добавление Se к тиреостатической терапии не влияло на вероятность и срок развития рецидива БГ, и не способствовало наступлению иммунологической ремиссии.

Таблица 7. Частота рецидива БГ в группах терапии

Параметр		Основная группа (Se)		Контрольная группа		Хи-квадрат Пирсона
		n	%	n	%	
Рецидив	да	4	28,6	4	28,6	1
	нет	10	71,4	10	71,4	

Таблица 8. Срок развития рецидива БГ в группах терапии

Параметр	Основная группа (Se)				Контрольная группа				p
	M	Min	Max	Стандартное отклонение	M	Min	Max	Стандартное отклонение	
Срок рецидива	3,25	1,00	6,00	2,06	3,25	1,00	6,00	2,06	1

Носительство АТ-ТПО

На протяжении всего периода наблюдения не выявлено статистически значимых отличий в динамике уровня ТТГ и АТ-ТПО между

группами (рис. 10, 11). При анализе динамики АТ-ТПО в группе селена не наблюдалось статистически значимых отличий от исходного к 12 месяцу наблюдения ($p=0,5$), в группе контроля также не наблюдалось достоверных отличий по динамике данного показателя ($p=0,2$).

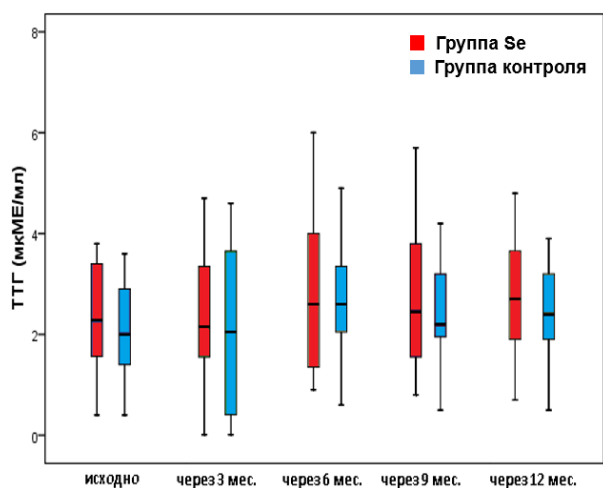


Рис. 10. Динамика ТТГ в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

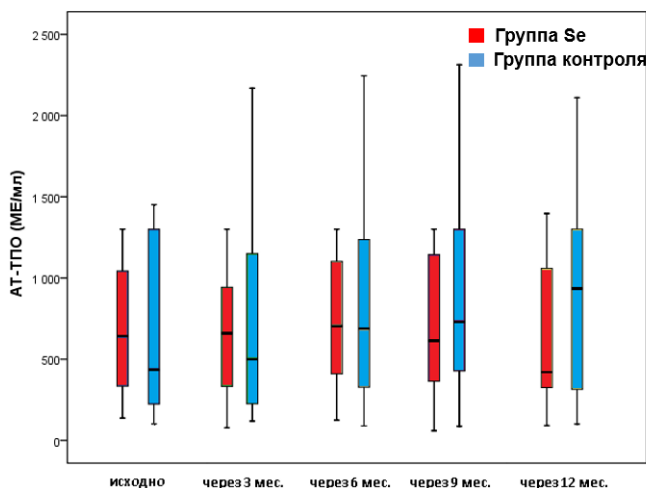


Рис. 11. Динамика АТ-ТПО в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

При оценке динамики показателей св. Т3, св. Т4, статистически значимых отличий между группами выявлено не было. (рис. 12, 13).

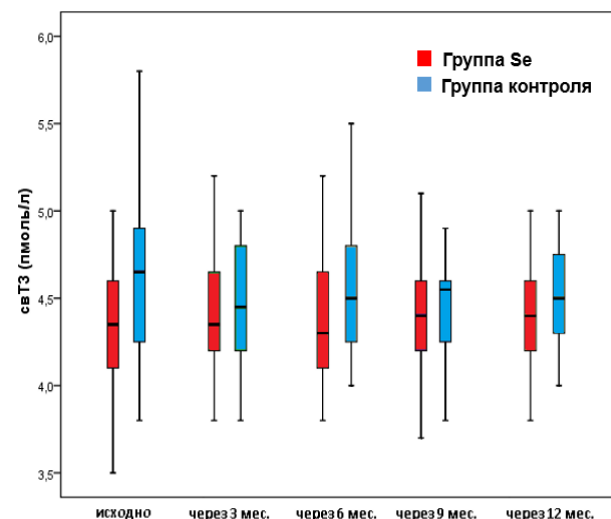


Рис. 12. Динамика св.Т3 в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

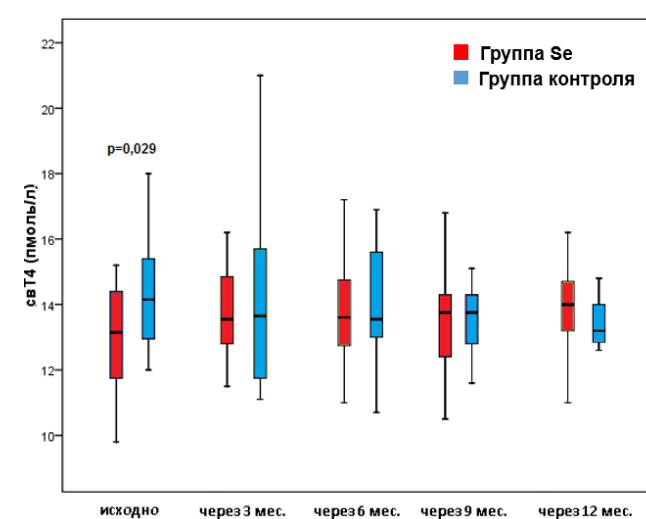


Рис. 13. Динамика св.Т4 в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

Объем ЩЖ не изменялся в обеих группах в течение всего периода наблюдения, также не отмечалось статистически значимых отличий между группами по динамике данного показателя (рис. 14). В течение 12 месяцев наблюдения не отмечалось статистически значимых изменений эхогенности паренхимы ЩЖ в каждой группе терапии, а также между исследуемыми группами (рис. 15).

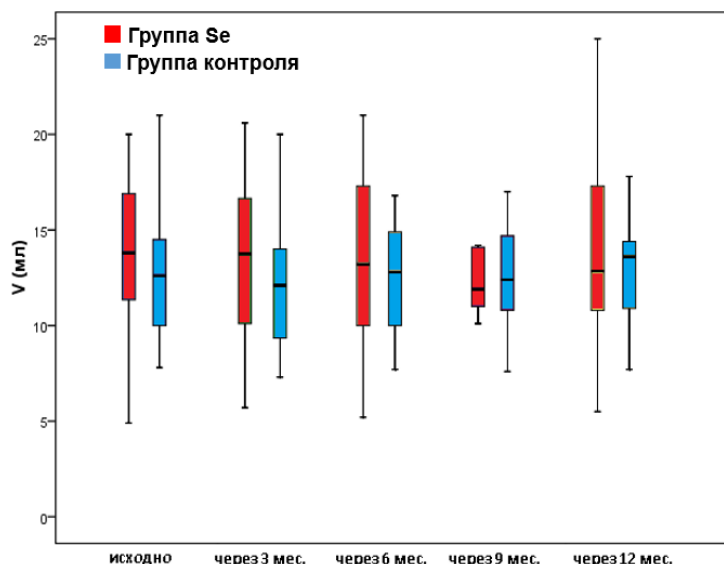


Рис. 14. Изменение объема ЩЖ в течение 12 месяцев у носительниц АТ-ТПО

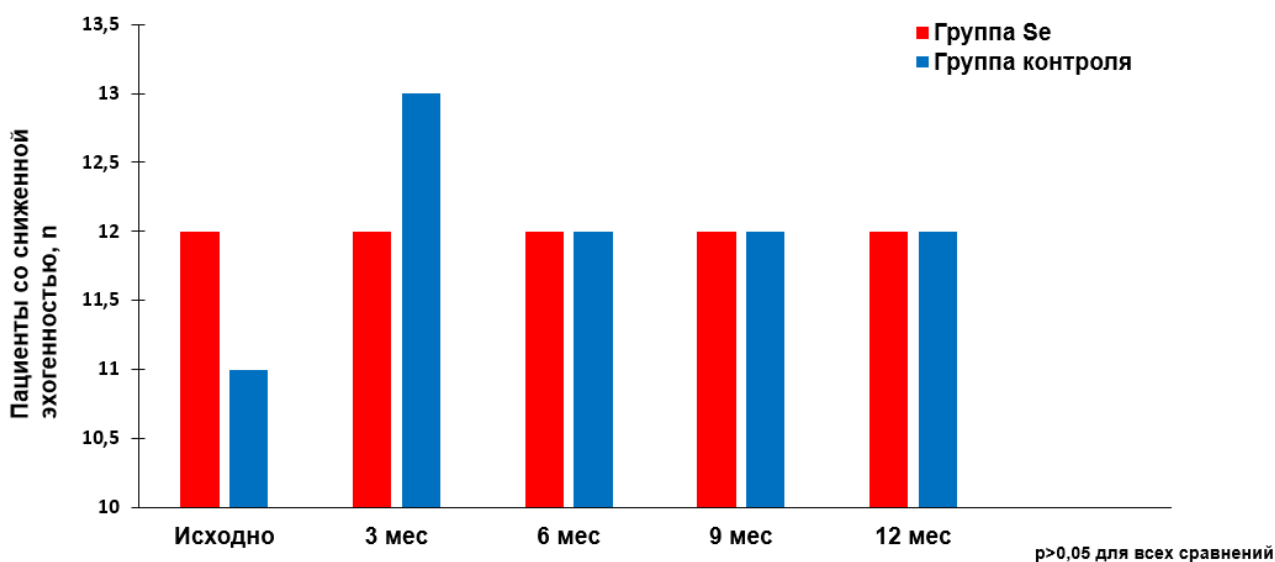


Рис. 15. Изменение числа лиц со сниженной эхогенностью паренхимы ЩЖ среди пациенток с антителоносительством в течение 12 месяцев наблюдения

Таким образом, на основании оценки показателей ТТГ, св. Т₃, св.Т₄, АТ-ТПО а также оценки УЗИ ЩЖ можно сделать вывод о том, что применение селенметионина в дозе 200 мкг/сут. у пациенток с эутиреозом и носительством АТ-ТПО сопровождалось нейтральным эффектом в отношении функции ЩЖ и отдельных признаков АИТ (уровень АТ-ТПО, эхогенность паренхимы ЩЖ).

Субклинический гипотиреоз и носительство АТ-ТПО

При оценке показателя ТТГ не отмечалось статистически значимых отличий между группами исходно, на 3, 6, 9 месяце наблюдения. На 12 месяце наблюдения уровень ТТГ в группе Se был статистически значимо ниже чем в группе контроля 2,60 [2,20; 3,00] и 5,65 [4,40; 7,30] мкМЕ/мл соответственно ($p=0,022$) (рис.16). К 12-му месяцу наблюдения у всех пациенток с субклиническим гипотиреозом в группе Se ($n=6$) наблюдался эутиреоз (ТТГ менее 4,0 мкМЕ/мл), у 4-х из 5-ти пациенток в контрольной группе сохранялся субклинический гипотиреоз, у одной отмечался эутиреоз (рис.16). При оценке динамики уровня АТ-ТПО не отмечалось статистически значимых отличий между группами (рис. 17). Также не наблюдалось статистически достоверных отличий в динамике АТ-ТПО внутри каждой группы от исходного к 12-му месяцу наблюдения ($p=0,5$ для группы селена, $p=0,7$ для группы контроля).

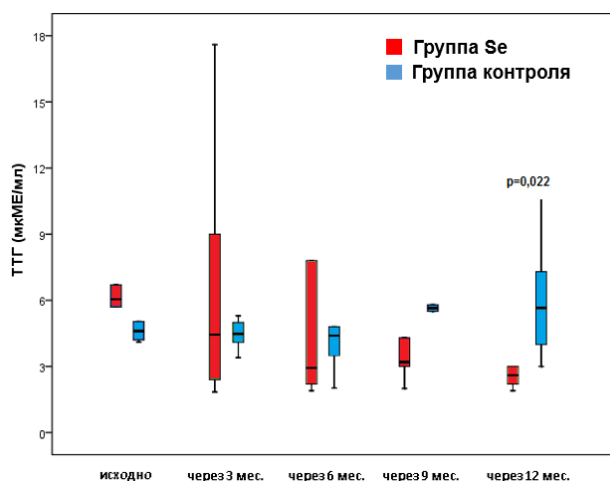


Рис. 16. Динамика ТТГ у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

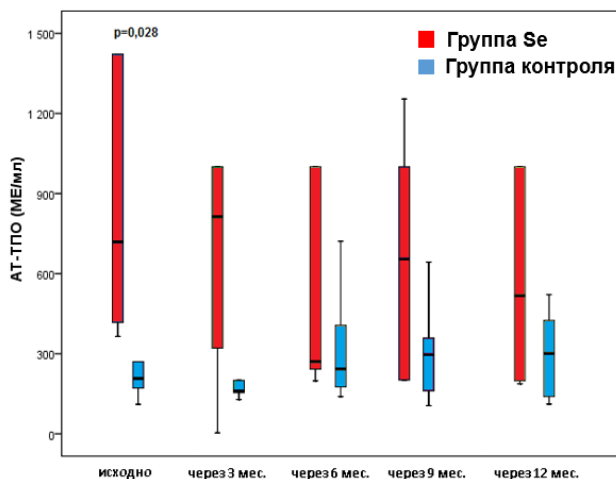


Рис. 17. Динамика АТ-ТПО у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

В течение 12 месяцев наблюдения не выявлено статистически значимых отличий между группами по динамике уровня св. Т₃ и св. Т₄ (рис.18,19).

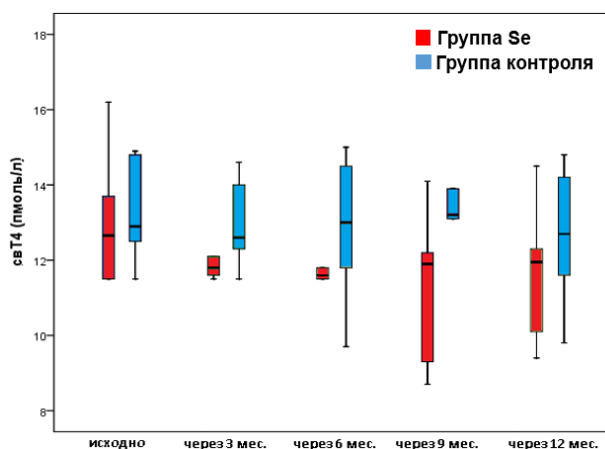
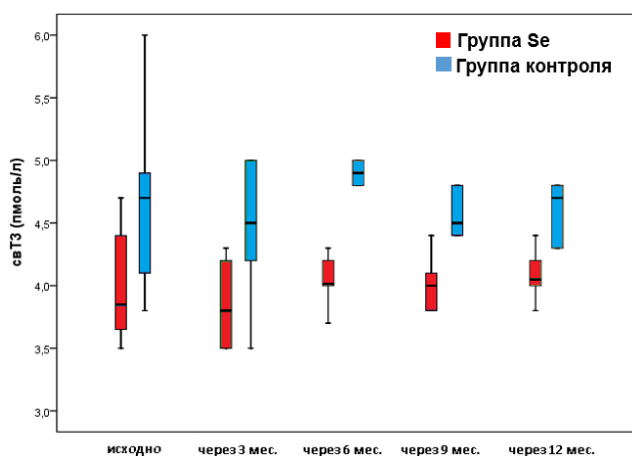


Рис. 18. Динамика св.Т₃ у пациентов с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

Рис. 19. Динамика св.Т₄ у пациентов с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

Объем ЩЖ не изменялся в обеих группах в течение всего периода наблюдения. В течение 12 месяцев наблюдения статистически значимых отличий между группами по объему ЩЖ не выявлено (рис.20).

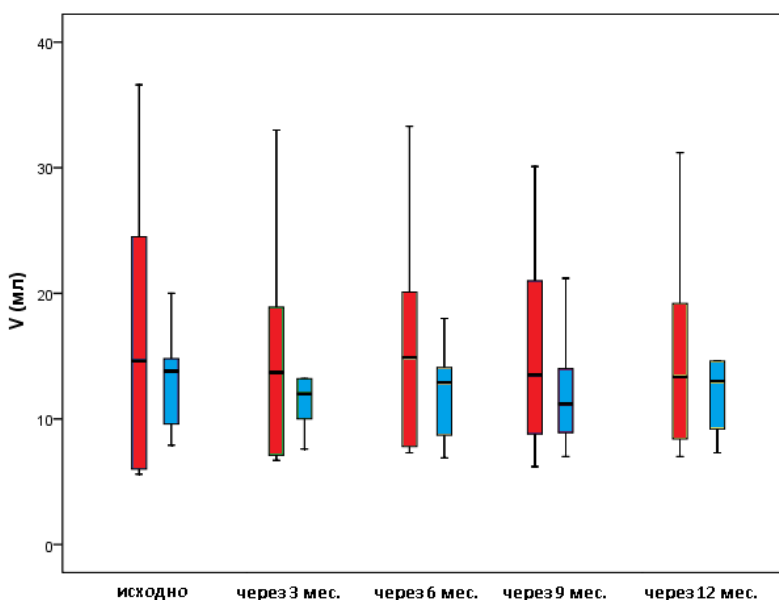


Рисунок 20. Изменение объема ЩЖ в течение 12 месяцев у пациентов с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО

В ходе всего периода наблюдения не было отмечено отличий по распространенности изменений паренхимы ЩЖ в каждой группе и между группами наблюдения (рис.21).

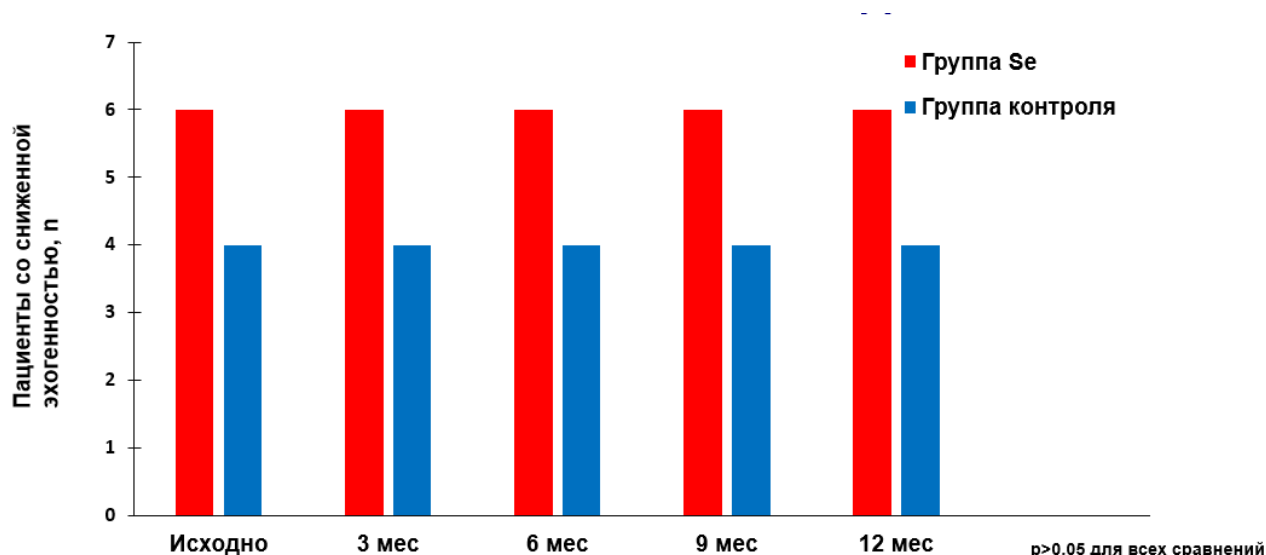


Рисунок 21. Изменение числа лиц со сниженной эхогенностью паренхимы ЩЖ среди пациенток с субклиническим гипотиреозом в течение 12 месяцев наблюдения

Таким образом, применение селенметионина в дозе 200 мкг/сут у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО приводило к нормализации функции ЩЖ на 12-м месяце наблюдения, но не влияло на уровень АТ-ТПО и эхогенность паренхимы ЩЖ. В ходе всей работы среди пациенток, включенных в исследование (БГ, носительство АТ-ТПО, субклинический гипотиреоз у носительниц АТ-ТПО) нежелательных явления не отмечалось.

Заключение

Выполнен анализ результатов применения селенметионина у 3-х исследуемых групп пациентов: 1) болезнь Грейвса, 2) носительство антител к тиреоидной пероксидазе, 3) субклинический гипотиреоз и носительство антител к тиреоидной пероксидазе.

В результате решения поставленных задач показано, что применение селенметионина в дозе 200 мкг в сутки в дополнение к консервативной терапии болезни Грейвса не влияет на вероятность и срок развития рецидива БГ, и не способствует наступлению иммунологической ремиссии заболевания. Прием селенметионина в дозе 200 мкг в сутки не влияет на функцию ЩЖ, а также уровень АТ-ТПО и эхогенность паренхимы ЩЖ у пациенток с носительством АТ-ТПО и аутиреозом. У пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО применение селенметионина в дозе 200 мкг в сутки приводит к

нормализации функции ЩЖ, но не влияет на уровень АТ-ТПО и эхогенность паренхимы ЩЖ.

Выводы

1. Применение селенметионина в фармакологической дозе (200 мкг в сутки) в дополнение к консервативной терапии болезни Грейвса не влияет на клинические исходы и не сопровождается положительным эффектом в отношении отдельных проявлений заболевания (АТ-р.ТТГ, АТ-ТПО, эхогенность паренхимы ЩЖ, объем ЩЖ).
2. Применение селенметионина в фармакологической дозе (200 мкг в сутки) у пациенток с эутиреозом и носительством антител к тиреоидной пероксидазе не влияет на функцию ЩЖ и отдельные проявления АИТ (уровень АТ-ТПО, эхогенность ЩЖ).
3. Применение селенметионина в фармакологической дозе (200 мкг в сутки) у пациенток с субклиническим гипотиреозом и носительством антител к тиреоидной пероксидазе приводит к нормализации функции ЩЖ, но не влияет на уровень АТ-ТПО и эхогенность паренхимы ЩЖ.

Практическая рекомендация

Применение селенметионина в фармакологической дозе (200 мкг в сутки) можно рассмотреть у пациентов с субклиническим гипотиреозом и носительством АТ-ТПО с целью достижения эутиреоза.

Перспективы дальнейшей разработки темы

По результатам исследования выделена популяция пациентов с субклиническим гипотиреозом и повышенным уровнем АТ-ТПО, у которой применение селенметионина 200 мкг в сутки приводило к нормализации функции ЩЖ. Данная популяция пациентов представляет наибольший интерес для дальнейшего, более детального, изучения эффектов селена при АТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шабалина Е.А. Селен и щитовидная железа. / Моргунова Т.Б., Орлова С.В., Фадеев В.В. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2010. - Т. 7. - №2. – С. 7-18; 12с./8.4с. ИФ – 0,487
2. Шабалина Е.А. Эффекты селена в составе консервативной терапии болезни Грейвса. / Фадеев В.В. //

Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2016. - Т. 12. - №4. – С. 16-30; 15с./11.5с. ИФ – 0,559

3. Шабалина Е.А. Эффекты фармакологических доз селена на функцию щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите. / Фадеев В.В. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2019. - Т. 15. - №2. – С. 44-54; 11с./7.7с. ИФ – 0,705

Список сокращений

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АТ – аутоиммунные тиреопатии

АТ-рТТГ – антитела к рецепторам тиреотропного гормона

АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе

БГ – болезнь Грейвса

ТПО – тиреоидная пероксидаза

ТТГ – тиреотропный гормон

св.Т₃ – свободный трийодтиронин

св.Т₄ – свободный тетраiodтиронин

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЩЖ – щитовидная железа

Vщж – объем щитовидной железы

ЭОП – эндокринная офтальмопатия

Se - селен