

УДК 612.44:577.17.049

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.2.2022.1158>Катеренчук В.І.¹ , Катеренчук А.В.² ¹ Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна² Медичний університет, м. Грац, Австрія

Препарати селену: чи доцільно застосовувати їх в терапії патології щитоподібної залози?

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2022;18(2):124-132. doi: 10.22141/2224-0721.18.2.2022.1158

Резюме. Стаття є оглядом літератури в базах Scopus, Web of Science, MedLine та The Cochrane Library і присвячена аналізу доказової бази застосування препаратів селену з метою терапії тиреоїдної патології. Незважаючи на різноманітність патології щитоподібної залози (ЩЗ), а саме: зміна розміру та структури, гіпо- та гіперфункція, автоімунна, онкопатологія, наявна не така велика кількість препаратів, які використовуються в її медикаментозному лікуванні. До препаратів, застосування яких при різній патології ЩЗ є виправданим, відносяться препарати йоду, левотироксину та певною мірою трийодтироніну, тиреостатики (метимазол, карбімазол, пропілтіоурацил), радіоактивний йод та глюкокортикоїди і бета-блокатори як додаткова симптоматична терапія, наприклад, при хворобі Грейвса та підгострому тиреоїдиті. Гострий тиреоїдит потребує призначення антибактеріальної терапії, а онкопатологія — специфічних хіміотерапевтичних засобів, ефективність яких, на жаль, не є високою, а частота призначення значна. Поряд з цими препаратами протягом останнього десятиріччя небувало поширення набуло призначення при тиреоїдній патології препаратів селену як компонента можливої патогенетичної терапії. При цьому призначаються ці препарати пацієнтам з діаметрально протилежним функціональним станом ЩЗ, автоімунною патологією, вузлуотвореннями. Складається враження, що канцерогенез у ЩЗ залишився єдиною патологією, за якої застосування препаратів селену не є рекомендованим, хоча є дослідження, які вказують на зв'язок онкопатології ЩЗ та дефіциту селену. Результати клінічних досліджень та метааналізів надаються через призму опитування італійських та європейських лікарів щодо призначення ними препаратів селену з метою терапії відповідної патології щитоподібної залози. Продемонстровано недостатність доказової бази застосування селену при більшості видів патології щитоподібної залози: автоімунного тиреоїдиту, явного та субклінічного гіпотиреозу, хвороби Грейвса. За даними більшості досліджень, додавання до терапії селену підвищує вміст його в крові, впливає на рівні селенопротеїнів та антитиреоїдних антитіл, але ніяким чином не впливає на основні клінічні параметри, такі як рівень гормонів щитоподібної залози, доза левотироксину, клінічна симптоматика. Загалом застосування селену при тиреоїдній патології не може вважатися доцільним, за виключенням легкої форми орбітопатії Грейвса. Вказано на суттєві відмінності в даних клінічних досліджень та рекомендаціях тиреоїдологічних товариств з реальною частотою призначення препаратів селену лікарями-практиками з метою терапії та профілактики тиреоїдної патології.

Ключові слова: огляд; селен; патологія щитоподібної залози; автоімунний тиреоїдит; орбітопатія Грейвса

Вступ

Останніми роками доволі часто лікарі призначають препарати селену як доповнення, а інколи і як основну терапію різноманітних хвороб щитоподібної залози (ЩЗ). Однак, відповідно до сучасних керівництв, є лише одне офіційно схвалене показання до застосування селену при тиреоїдній патології — легка форма

орбітопатії Грейвса. Даний огляд присвячений оцінці даних клінічних досліджень та метааналізів з метою визначення доцільності застосування селену як компонента терапії патології ЩЗ. Паралельно надаються дані результатів італійського та європейського опитувань лікарів щодо призначення препаратів селену при різних хворобах ЩЗ.

 © 2022. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Катеренчук Віталій Іванович, к.м.н., доцент, Полтавський державний медичний університет, доцент кафедри ендокринології з дитячими інфекційними хворобами, вул. Шевченка, 23, Полтава, 36011, Україна; e-mail: vik_ce@ukr.net, тел. +380990457147, +380675043468

For correspondence: Vitaliy Katerenchuk, PhD, Associate Professor of the Department of endocrinology and pediatric infectious diseases, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: vik_ce@ukr.net, phone: +380990457147; +380675043468

Full list of authors information is available at the end of the article.

Застосування селену при тиреоїдній патології: результати досліджень, метааналізів та їх обговорення

Незважаючи на різноманітність патології ЩЗ, а саме: зміна розміру та структури, гіпо- та гіперфункція, автоімунна, онкопатологія, наявна не така велика кількість препаратів, які використовуються в її медикаментозному лікуванні. До препаратів, застосування яких при різній патології ЩЗ є виправданим, відносяться препарати йоду, левотироксину та певною мірою трийодтироніну, тиреостатики (метимазол, карбімазол, пропілтіоурацил), радіоактивний йод та глюкокортикоїди і бета-блокатори як додаткова симптоматична терапія, наприклад, при хворобі Грейвса та підгострому тиреоїдиті. Гострий тиреоїдит потребує призначення антибактеріальної терапії [1], а онкопатологія — специфічних хіміотерапевтичних засобів, ефективність яких, на жаль, не є високою, а частота призначення значна [2, 3].

Поряд з цими препаратами протягом останнього десятиріччя небувало поширення набуло призначення при тиреоїдній патології препаратів селену як компонента можливої патогенетичної терапії [4]. При цьому призначаються ці препарати пацієнтам з діаметрально протилежним функціональним станом ЩЗ, автоімунною патологією, вузлуотвореннями. Складається враження, що канцерогенез в ЩЗ залишився єдиною патологією, за якої застосування препаратів селену не є рекомендованим, хоча є дослідження, які вказують на зв'язок онкопатології ЩЗ та дефіциту селену.

Доволі велика кількість публікацій у вітчизняній науковій медичній пресі описує позитивний вплив препаратів селену при різних хворобах ЩЗ, основна увага при цьому приділяється автоімунному тиреоїдиту (АІТ) з гіпотиреозом або без нього [5–8]. Можливо, такий розподіл уваги обумовлений найбільш значним поширенням саме цієї патології ЩЗ та заангажованістю проблематики виробниками селеновмісних суплементів, а можливо, тим, що, незважаючи на чітке розуміння патогенезу та клінічних проявів АІТ, він і досі залишається таємницею за сімома замками для значної кількості лікарів. Публікації у вітчизняній медичній та навколomedичній пресі, так само як і виступи на медичних конференціях, призвели до суттєвого зростання призначення препаратів селену як при патології ЩЗ, так і за її відсутності з профілактичною метою.

Отже, спробуємо розібратися, чи дійсно застосування селеновмісних препаратів є наскільки необхідним.

Перш за все слід зазначити, що широке призначення препаратів селену притаманне не лише вітчизняним ендокринологам. Воно стало загальноєвропейським трендом, а можливо, й загальноєвропейською проблемою, але хочеться вірити, що не загальноєвропейською бідною. За даними двох досліджень, у яких проводилося опитування практикуючих лікарів-ендокринологів в Італії (2016) [4] та загалом в Європі (2018) [9], частота призначення препаратів селену при патології ЩЗ, зокрема при АІТ, є дуже високою.

Звідки ж пішла тенденція до настільки широкого застосування селену при тиреоїдній патології? У більшості робіт, які обґрунтовують доцільність застосування цих препаратів, основою є не клінічна доказова база, а фізіологічні та патогенетичні факти. При цьому вказують, що селен є важливим мікроелементом, необхідним для правильної роботи імунної системи та функціонування ЩЗ [10]. Роль селену в синтезі ферментів, які регулюють синтез гормонів ЩЗ, була відкрита відносно недавно, у 1990-х [11]. Концентрація селену в ЩЗ вища (0,2–2 мкг/г), ніж у будь-яких інших тканинах [11]. Також селен входить до структури певних білків — селенопротеїнів [12, 13]. Селенопротеїни ЩЗ включають три сімейства ферментів: глутатіонпероксидази, тiorедоксинредуктази і йодтироніндейодинази. Глутатіонпероксидази виконують важливу функцію у відновленні пероксидів і захищають клітини від пошкоджуючої дії вільних радикалів кисню. Тiorедоксинредуктази мають вирішальне значення в антиоксидантних процесах, інтегруються в процеси експресії генів і регулюють деякі фактори транскрипції [14]. Дейодинази включають три типи ферментів, спільною функцією яких є регуляція активації та інактивації гормонів ЩЗ [15]. Відрізняються вони за каталітичними властивостями та розподілом у тканинах. Є дані, що дефіцит селену призводить до зниження ферментативної активності глутатіонпероксидази та йодтироніндейодинази з подальшим накопиченням H_2O_2 , пошкодженням ЩЗ та порушенням метаболізму тиреоїдних гормонів [11]. Є дані щодо синергізму йоду та селену в регуляції активності селеноферментів та синтезу тироксину і трийодтироніну в ЩЗ [16]. Виходячи з цих фактів, було зроблено припущення про позитивний вплив селену на функцію ЩЗ та потребу в призначенні його препаратів з метою лікування тиреоїдної патології та її профілактики. Низьку концентрацію селену пов'язують з прогресуючою інтенсифікацією автоімунних процесів, розвитком хвороби Грейвса, АІТ та раку ЩЗ [17].

У той же час можливим є припущення, що виявлення ролі селену в метаболізмі ЩЗ обумовило потребу в пошуку показань до його застосування фармацевтичними компаніями — виробниками селеновмісних препаратів. Така думка має право на життя, оскільки, якщо розглянути результати клінічних досліджень, то перспективи застосування препаратів селену при патології ЩЗ не вбачаються настільки райдужними. Інтерес становить оцінка даних досліджень та метааналізів з вивчення ефективності препаратів селену при різній патології ЩЗ через призму результатів опитування лікарів щодо призначень селену при відповідній патології.

Автоімунний тиреоїдит (хвороба Хашимото) зі збереженою та зниженою функцією ЩЗ, субклінічним та явним гіпотиреозом

Переважає кількість робіт щодо впливу препаратів селену на хвороби ЩЗ присвячені його впливу на автоімунну патологію переважно зі зниженою її функцією. Це пов'язано з припущенням, що дефіцит селену може

погіршити функцію ЩЗ при зниженні активності глутатіонпероксидази та/або дейодинази при підвищенні інтенсифікації окисного пошкодження [11, 15]. Селенопротеїнам притаманна антиоксидантна активність, тому було проведено декілька досліджень впливу селену на уповільнення прогресування АІТ та гіпотиреозу. Отримані результати щодо застосування селену у цієї категорії пацієнтів є суперечливими.

У більшості досліджень з вивчення забезпеченості селеном автори вказують на низький рівень селену в крові у пацієнтів з автоімунною патологією ЩЗ. Зокрема, у дослідженні пацієнтів з вперше діагностованим гіпотиреозом рівень селену в плазмі був значимо нижчим, ніж у здорових осіб [18]. При цьому частота дефіциту селену становила 58,8 і 34 % при тиреоїдиті Хашимото та в контрольній групі відповідно. У даному дослідженні низький рівень селену при гіпотиреозі корелював з високим вмістом йоду, рівнем антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) та розмірами ЩЗ. В іншому перехресному дослідженні 323 пацієнтів з гіпотиреозом ($n = 61$) та АІТ ($n = 107$) були виявлені значні відмінності в сироваткових концентраціях селену між хворими обох груп порівняно з контролем [19]. Попри те, що концентрація селену в сироватці була відносно низькою порівняно з групою здорових осіб, взаємозв'язку між типом захворювання ЩЗ і вираженістю дефіциту селену не виявлено.

Дослідження 30 жінок (15 з гіпотиреозом і 15 здорових) продемонструвало вищі рівні тиреотропного гормону (ТТГ) і АТ-ТПО та нижчу активність глутатіонпероксидази у пацієнтів з АІТ порівняно зі здоровими добровольцями [20]. У даному дослідженні було виявлено зв'язок між цими параметрами. Отримані результати дозволили авторам зробити припущення, що селенофермент глутатіонпероксидаза є одним з найважливіших факторів, який впливає на регуляцію ТТГ і вільного тироксину.

У дослідженні 23 дітей з гіпотиреозом, шестеро з яких мали дефіцит селену, було продемонстровано кореляцію між рівнем селену та ТТГ, вагою та віком дітей [21]. Отриманих даних також вистачило авторам, щоб зробити висновок, що у дітей з гіпотиреозом необхідна доза левотироксину може залежати від вираженості дефіциту селену.

G.E. Krassas і співавт. провели дослідження, у якому вимірювали рівні селену в плазмі та йоду в сечі у вибірці із 160 пацієнтів із АІТ та 27 осіб контрольної групи з чотирьох європейських країн [22]. Для оцінки забезпеченості селеном визначали два біомаркери: вміст селену та селенопротеїну Р в плазмі. Була виявлена лінійна кореляція між селеном та селенопротеїном Р та менша за оптимальну концентрація селену у пацієнтів із АІТ. Автори припускають, що додавання селену може мати сприятливий ефект у пацієнтів з автоімунними захворюваннями ЩЗ.

Як видно, усі автори, які знайшли відмінності в рівні селену чи селенопротеїнів при патології ЩЗ, незважаючи на малу кількість учасників даних досліджень, роблять припущення про зв'язок цих змін з іншими параметрами функції ЩЗ та вказують на

доцільність застосування селену в терапії вказаної патології. Однак не в усіх дослідженнях вдалося знайти такі відмінності.

Зокрема, дослідження підлітків і дітей з гіпотиреозом (35 осіб) і здорових осіб контролю (30 осіб) не показало суттєвих відмінностей у рівнях селену та активності селенопротеїну Р й глутатіонпероксидази в сироватці крові. Не було виявлено жодних зв'язків між рівнями глутатіонпероксидази, селенопротеїну Р, антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) та АТ-ТПО. Кореляція відзначалася виключно між вмістом селену та активністю селенопротеїну Р [23]. Інше дослідження [24] також не виявило суттєвих відмінностей між пацієнтами з гіпотиреозом та здоровими контрольної групи в рівні селену плазми. Не було значущих відмінностей у концентрації селену між групами пацієнтів з гіпотиреозом і здорових людей в дослідженнях [25, 26].

Зв'язок між рівнями мікроелементів, включаючи селен, і виникненням субклінічного гіпотиреозу у пацієнтів з ожирінням вивчався у дослідженні [27]. У вибірці з 109 дітей (28 із надлишковою масою тіла, 29 із ожирінням, 28 із хворобливим ожирінням, 24 групи контролю) не було виявлено кореляції між гормонами ЩЗ в сироватці крові та рівнем селену. У той же час виражений вплив на рівні вільного тироксину та селену справляло ожиріння.

У дослідженні пацієнтів з АІТ [28] зв'язку між концентрацією селену та функцією ЩЗ, параметрами окиснювально-відновного балансу, клінічними даними, такими як дозування левотироксину, тривалість захворювання та терапії, виявлено не було. Показники не відрізнялися залежно від функції ЩЗ (еутиреоз, явний або субклінічний гіпотиреоз) та того факту, отримували пацієнти терапію левотироксином чи ні [28].

Було проведено дослідження впливу замісної терапії левотироксином на вміст селену в крові у групі з 43 пацієнтів із АІТ та субклінічним гіпотиреозом порівняно з 49 здоровими особами контрольної групи, які проживають у забезпеченій йодом місцевості в Туреччині [29]. Також контролювали вплив замісної терапії препаратами гормонів ЩЗ на такі лабораторні та клінічні параметри, як індекс маси тіла (ІМТ), ТТГ, тироксин, трийодтиронін, загальний холестерин і фракції, тригліцериди, С-реактивний білок (СРБ) та гомоцистеїн. Концентрації селену у хворих на субклінічний гіпотиреоз не відрізнялися до та після лікування левотироксином і були значимо нижчими, ніж у контрольній групі. Спостерігається негативна кореляція між рівнями селену та СРБ. У пацієнтів із рівнем селену < 80 мкг/л ($n = 31$) рівні СРБ були значно вищими, ніж у пацієнтів із рівнем селену > 80 мкг/л. Автори не спостерігали жодного зв'язку між функцією ЩЗ та концентрацією селену, а також значних змін в ІМТ, рівнях холестерину, гомоцистеїну, СРБ, вітаміну B_{12} або рівнях фолієвої кислоти.

У дослідженні [30] пацієнти були розділені на групи: тиреоїдит Хашимото без лікування левотироксином ($n = 14$) і гіпотиреоз з лікуванням левотироксином ($n = 19$) та контрольна група здорових пацієнтів. Медіани концентрацій селену в усіх групах були подібні-

ми. Рівні селенопротеїну Р у сироватці були нижчими ($p = 0,002$) у пацієнтів з гіпотиреозом без лікування левотироксином порівняно з контрольною групою. Було виявлено значиму кореляцію між рівнями селенопротеїну Р та АТ-ТПО. Однак не було виявлено впливу селену чи селенопротеїну Р на будь-які інші параметри.

Наявне дослідження [31], що включало 23 пацієнти з гіпотиреозом і 70 здорових, у якому концентрації селену були вищими ($p < 0,0001$) у групі гіпотиреозу порівняно зі здоровими, що суперечить результатам більшості інших досліджень.

Дані проведених метааналізів також не надають переконливих аргументів на користь застосування препаратів селену.

Метааналіз [32], проведений у 2010 році, показав, що пацієнти з АІТ, які протягом трьох місяців отримували лікування селеном додатково до левотироксину, показали значно нижчі титри АТ-ТПО (у чотирьох дослідженнях) і значно вищу ймовірність покращення самопочуття та/або настрою (у трьох дослідженнях) порівняно з пацієнтами, які селен не приймали. У той же час основні критерії ефективності терапії, такі як потреба в замісній терапії левотироксином та його доза, не відрізнялися між групами або навіть були гіршими. Не було продемонстровано й жодних змін ультразвукової морфології ЩЗ.

Автори іншого огляду чотирьох досліджень, що включали 463 пацієнти, у яких оцінювався вплив додавання селену пацієнтам з АІТ, вказують на неясний або високий ризик упередженості з боку авторів даних досліджень. Загалом результати не надали жодних доказів, які б чітко підтверджували або спростовували ефективність застосування селену при АІТ [33].

Сумніви щодо корисності добавок селену при АІТ підтверджуються результатами подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, у якому жінки в стані еутиреозу та з титром АТ-ТПО ≥ 100 Од/мл були рандомізовані на групи, які отримували 200 мкг/добу селеніту натрію або плацебо протягом шести місяців [34]. У групі, яка додатково отримувала селен, спостерігалось виключно значне збільшення селену та селенопротеїну Р у крові. Жодного позитивного впливу на рівень ТТГ, титр АТ-ТПО або якість життя виявлено не було.

На сьогодні жодне рандомізоване контрольоване дослідження не продемонструвало ефективність селену у АТ-ТПО-позитивних або негативних пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом. Дослідження 2002 року, проведене на 70 пацієнтах, продемонструвало зниження АТ-ТПО при застосуванні 200 мкг селену без впливу на рівень АТ-ТГ; у групі плацебо, навпаки, рівні АТ-ТГ знижувалися за відсутності значимої динаміки АТ-ТПО [35].

Подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю близько 1000 пацієнтів у Сполученому Королівстві не виявило впливу добавок селену (100, 200 або 300 мкг/добу) на функцію ЩЗ [36]. Багаточислове рандомізоване контрольоване дослідження за участю дорослих пацієнтів з АІТ, які отримують лікування левотироксином (CATALYST), повинно було

завершитися і оприлюднити результати у 2018 році [37], однак результати досі не опубліковані. Учасники дослідження були поділені на дві групи по 236 осіб, які отримують 200 мг селену або плацебо додатково до стандартного лікування. Первинною точкою даного дослідження є динаміка специфічної для ЩЗ оцінки якості життя відповідно до даних опитувальника Thyroid Patient-Reported Outcome (ThyPRO). Вторинні результати включають концентрацію АТ-ТПО в сироватці крові; співвідношення трийодтиронін/тироксин у сироватці крові; дозування левотироксину; побічні реакції та серйозні побічні реакції й події.

У відносно великому для даної патології метааналізі 16 контрольованих досліджень [38] було отримано такі результати. Серед груп, які отримували лікування левотироксином, група селену мала значно нижчі рівні АТ-ТПО через 3 місяці (7 досліджень, $p < 0,0001$), які зберігалися через 6 місяців (у 3 дослідженнях) та 12 місяців (в 1 дослідженні). АТ-ТГ були нижчими через 12 місяців, але не через 3 та 6 місяців. Серед груп, які не отримували лікування левотироксином, група селену показала зниження рівня АТ-ТПО через 3 місяці (у 3 дослідженнях, $p < 0,0001$), але не через 6 або 12 місяців. Рівень АТ-ТГ знижувався через 3 місяці, але не через 6 або 12 місяців. Якість доказів загалом була оцінена як низька. У той же час учасники дослідження, які отримували селен, значно частіше, ніж представники контролю, повідомляли про побічні ефекти ($p = 0,036$). Подібні результати отримали і автори ще одного метааналізу 23 клінічних досліджень, доступних у системах Medline, Embase та Cochrane Library [39]. Вони також відзначають зниження титру АТ-ТПО в певні проміжки часу та вказують на зменшення ехогенності ЩЗ через 3, 6 та 12 місяців.

Парадоксальними у світлі даних клінічних досліджень та метааналізів є результати опитування італійських [4] та європейських лікарів [9] щодо застосування селену при АІТ. Близько 75 % італійських лікарів розуміють відсутність доказової бази у такої опції, однак при цьому понад 80 % респондентів хоча б іноді призначають селен. Відсутність доказів ефективності переконує не призначати селен менше ніж 20 % італійських лікарів-ендокринологів. За даними європейського опитування [9], узагалі не призначають селен пацієнтам з АІТ 31 % лікарів. Серед європейських ендокринологів лише близько 20 % вважають, що застосування селену має доказову базу, однак призначають селен близько 65 %. Доволі часто селен рекомендують і для пацієнток з АІТ у стані еутиреозу, у тому числі тих, які планують вагітність або вже завагітніли. Частота призначень сягає 40 %, а не призначають селен 52 % лікарів (8 % не дали відповідь на запитання). Мотивом щодо призначення селену пацієнтам з АІТ більшість лікарів вказують те, що значна кількість хворих активно шукає методи терапії автоімунного ураження ЩЗ та профілактики гіпотиреозу. Близько 50 % лікарів у таких випадках вказують пацієнтам на користь застосування селену, що суперечить реальності і викликає великі сумніви у професіоналізмі лікарів. Для вагітних пацієнток підставою для призначення селену лікарі вка-

зували профілактику післяпологового тиреоїдиту. Ще одним виправданням для призначення селену у 69 % європейських респондентів було бажання знизити АТ-ТПО у пацієнтів, які не отримують левотироксин. Слід наголосити, що відповідно до сучасних рекомендацій титр антитіл не є цільовою точкою терапії та взагалі не потребує корекції і оцінки в динаміці. Доволі часто італійські медики рекомендують селен і для пацієнтів з субклінічним гіпотиреозом. При цьому на частоту призначень суттєво впливає рівень АТ-ТПО. У пацієнтів з підвищеним вмістом АТ-ТПО дві третини опитаних респондентів застосовують селен (іноді або часто/завжди), і лише 14,1 % ніколи не рекомендують використовувати його. У пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом та нормальним рівнем АТ-ТПО близько третини респондентів використовують селен (іноді або часто/завжди), тоді як близько 50 % ніколи не рекомендують його ($p < 0,01$). Частота призначень селену не відрізнялася залежно від того, отримували пацієнти терапію левотироксином чи ні. Частка лікарів, які використовують лікування селеном, є надзвичайно високою у світлі відсутності доказів будь-якої користі від добавок селену при субклінічному гіпотиреозі. Європейська та Американська тиреоїдні асоціації не рекомендують застосування селену пацієнтам з АІТ, явним та субклінічним гіпотиреозом.

Хвороба Грейвса та орбітопатія Грейвса

Доступні дані щодо рутинного використання селену при лікуванні хвороби Грейвса (дифузного токсичного зоба) залишаються неоднозначними. Гіпертиреоз, особливо якщо його не лікувати, пов'язаний із збільшенням кількох параметрів окисного стресу, а концентрація селену в сироватці крові, за даними досліджень, є нижчою у пацієнтів із хворобою Грейвса, ніж у контрольної групи [40, 41]. Деякі дослідження показали, що пацієнти з аутоімунною орбітопатією, навіть при еутиреозі, мають вищі показники окисного статусу порівняно з пацієнтами з хворобою Грейвса без орбітопатії. Це може розцінюватися як свідчення більшої ролі запального аутоімунного процесу безпосередньо в орбіті, ніж гіперфункції ЩЗ в патогенезі орбітопатії. Таким чином, низькі рівні селену та активності селенопротеїну Р переважно корелюють з наявністю орбітопатії, а не з хворобою Грейвса, її тяжкістю та активністю [42, 43].

Рандомізоване 6-місячне подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 159 пацієнтів із легкою орбітопатією Грейвса щодо впливу селену (200 мкг/добу) або пентоксифіліну (1200 мг/добу) порівняно з плацебо показало, що лікування селеном, але не лікування пентоксифіліном було пов'язано з покращенням якості життя ($p < 0,001$) та уповільненням прогресування орбітопатії ($p = 0,01$) [44]. Показник клінічної активності знизився у всіх групах із значно більшою зміною серед пацієнтів, які отримували лікування селеном. Однак у цьому дослідженні відсутні дані щодо забезпечення селеном у пацієнтів до та після прийому добавок. Саме

ці дані могли б вказати, чи впливає дефіцит селену на ефективність терапії з додаванням селену, а отже, і визначити доцільність її призначення. Результати цього дослідження включені до рекомендацій Європейської тиреоїдної асоціації, у яких пропонують 6-місячний прийом добавок селену у випадках легкої орбітопатії Грейвса [45].

Результати метааналізу, який включає 10 рандомізованих клінічних досліджень [46], вказують на те, що додавання селену може посилити відновлення біохімічного еутиреозу, однак докази цього не є переконливими. Поглиблений аналіз довгострокових клінічних показників терапевтичної ефективності, таких як тривалість ремісії після лікування антитиреоїдними препаратами, зазвичай відсутній. Даних щодо зміни сурогатних маркерів — концентрації гормонів або аутоантитіл недостатньо для проведення об'єктивної оцінки ефективності терапевтичного втручання. На підставі одного дослідження, яке розцінюється як таке, що відповідає вимогам, додавання селену рекомендоване виключно пацієнтам з легкою орбітопатією короткої тривалості, оскільки це може зменшити запалення та симптоми, характерні для очей, а також допомагає досягти помітного покращення якості життя при певних захворюваннях. Вплив добавок селену на помірну та тяжку орбітопатію поки залишається невідомим [46].

При опитуванні лікарів щодо призначення селену пацієнтам із хворобою Грейвса результати суттєво залежали від наявності орбітопатії. Пацієнтці з хворобою Грейвса без офтальмопатії терапію антитиреоїдними препаратами призначили б усі лікарі, а селен — лише близько 20 % респондентів, дві третини — не призначали б такої терапії. Украй низька частка лікарів (1,9 %) призначала б стероїди. Пацієнтці з активною орбітопатією, яка характеризується ретракцією верхньої повіки, хемозом та помірним двостороннім екзофтальмом, більше половини (52,4 %) респондентів рекомендували антитиреоїдні препарати плюс стероїди. У той же час 26,9 % припускає терапію антитиреоїдними препаратами плюс селен і меншість призначає лише антитиреоїдні препарати. Коли випадок змінився на тяжку орбітопатію, що характеризується сильним набряком повік, хемозом та вираженим двостороннім екзофтальмом, переважна більшість респондентів (78,9 %) рекомендувала антитиреоїдні препарати плюс стероїди.

Серед тих, хто пропонує селен при гіпертиреозі, 60 % застосовували б дозу 100–200 мкг, 21 % — < 100 мкг/добу і 18,8 % — > 200 мкг/добу. Цікавим є й рекомендована тривалість застосування селену: близько половини респондентів рекомендували б прийом селену для пацієнта з ремісією гіпертиреозу протягом 18 місяців.

Таким чином, за результатами італійського опитування, 26,9 % рекомендували селен для терапії орбітопатії Грейвса легкого ступеня, що, відповідно до чинних рекомендацій, може розцінюватися як правильна тактика. 21,5 % респондентів рекомендували б селен для пацієнтів із хворобою Грейвса без орбітопатії, а 5,4 % — для тяжкої орбітопатії. Таким чином, лише близько однієї чверті респондентів правильно вико-

ристовують селен у випадках хвороби Грейвса з легкою орбітопатією. Близько половини призначень були не виправданими, особливо у випадку ремітованого гіпертиреозу з неактивною орбітопатією.

Вагітність

Вагітність є тим станом, який потребує особливої уваги з урахуванням можливого впливу препаратів на здоров'я матері та розвиток плода. Жінки репродуктивного віку з високим умістом АТ-ТПО зазвичай мають підвищений ризик таких ускладнень, як безпліддя, викидні та передчасні пологи [47, 48]. За наявними даними, селен не має доведеної переваги для пацієток, які планують вагітність, щодо впливу на функцію ЩЗ, титрів АТ-ТПО або коефіцієнта фертильності.

Одне дослідження показало суттєве зниження післяпологової дисфункції ЩЗ при застосуванні селену у дозі 200 мкг/добу з середини вагітності [49]. Дослідження SERENA (2019) продемонструвало, що прийом добавок селену в дозі 83 мкг/добу під час вагітності та після пологів не становить жодного ризику, але має сприятливий вплив на титр автоантитіл та на ризик рецидиву післяпологового тиреоїдиту [50].

Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження продемонструвало, що додавання селену 60 мкг/добу вагітним жінкам з легким або помірним його дефіцитом не впливає на концентрацію АТ-ТПО, але має тенденцію змінювати функцію ЩЗ у жінок з високим умістом АТ-ТПО [51].

Опублікована стаття, що описує проспективне когортне дослідження, яке вивчало зв'язок між низькою концентрацією селену та гіпотиреозом під час вагітності, а також зв'язок між низькою функцією ЩЗ матері та розміром дитини при народженні [52]. Об'єктами дослідження була 1931 вагітна жінка з Шанхаю на 28–36-му тижні вагітності. Автори вимірювали концентрацію селену в сироватці матері, рівень ТТГ, а також вагу та довжину новонароджених при народженні. Рівень селену в сироватці крові матері становив $136,9 \pm 47,9$ мкг/л. Вага і довжина новонароджених при народженні становили $3,4 \pm 0,4$ кг і $49,9 \pm 1,9$ см. Спостерігався значний зв'язок між рівнем селену в сироватці матері та рівнем ТТГ у групі пацієток з рівнем селену $< 103,7$ мкг/л. Кожне збільшення рівня селену корелювало зі зниженням рівня ТТГ на $0,014$ мкМО/мл. Однак цієї кореляції не було, коли рівні селену в сироватці становили $\geq 103,7$ мкг/л. Було виявлено значущий зворотний зв'язок між рівнем ТТГ у матері та вагою дитини при народженні. Результати вказують на те, що низька концентрація селену у вагітних жінок може бути пов'язана з гіпотиреозом, який може обумовити меншу вагу при народженні у немовлят.

У дослідженні [53] розглянули гіпотезу про те, що зниження вмісту селену під час вагітності може посилюватися у пацієток з АІТ. Статус селену визначали за двома біомаркерами: концентрацією селену в сироватці крові та активністю селенопротеїну Р. Результати, отримані від 29 вагітних жінок з АІТ, порівнювали з результатами Європейського проспективного дослідження раку та харчування (EPIC). Концентрації селену та

селенопротеїну Р у сироватці були відносно низькими у жінок зі СНІДом та здорових осіб контролю. У пацієток зі СНІДом рівні АТ-ТГ і АТ-ТПО під час вагітності знижувалися на 60 і 71 % відповідно, але це не було пов'язано з умістом селену. Ускладнень вагітності в групі СНІДу або контрольних групах не було. Також вимірювали ТТГ у новонароджених, і результати не показали суттєвих змін середніх рівнів ТТГ у дітей, народжених матерями із СНІДом ($1,4 \pm 1,4$ мМО/л), порівняно з дітьми, народженими матерями з контрольної групи ($1,8 \pm 1,4$ мМО/л). Не було жодних зв'язків між рівнем ТТГ у новонароджених і концентрацією селену або селенопротеїну Р у сироватці матері [53].

Важливо відзначити, що у свиней, овець і великої рогатої худоби високе споживання селену перешкоджає нормальному розвитку плода і призводить до вад розвитку [54]. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження добавок селену серед 913 ВІЛ-інфікованих вагітних жінок у Танзанії продемонструвало, що 200 мкг селенометіоніну несуттєво підвищують ризик загибелі плода [55]. Через відсутність чітких переваг у випадках наявності змін автоімунних маркерів ЩЗ під час вагітності, а також з урахуванням потенційних побічних ефектів добавок селену поточні рекомендації не схвалюють це лікування [56, 57].

За результатами італійського опитування, пацієнткам з АІТ, які планують вагітність або вже вагітні, більше 50 % респондентів не рекомендують застосування селену. Але понад 40 % опитаних рекомендують селен вагітним, причому 10 % призначають більше 200 мкг/добу. Серед тих, хто призначає селен, третина лікарів робить це для запобігання післяпологовому тиреоїдиту. Частота призначень селену вагітним є шокуючою і вказує на те, що лікарі повинні бути більш розсудливими, пропонуючи селен жінці з АІТ, яка планує вагітність або вже вагітна.

Висновки

Як видно з результатів клінічних досліджень та метааналізів, у більшості випадків немає ніяких підстав говорити про можливу користь застосування препаратів селену при більшості видів патології ЩЗ. Єдиною хворобою, при якій застосування селену вбачається виправданим, є легка форма орбітопатії Грейвса.

Узагалі доказова база щодо ефективності селену є доволі слабкою, значна частка досліджень базуються на малій кількості спостережень (у деяких роботах кількість пацієнтів в групі становила 7–20 осіб). Важливим невивченим питанням залишається оцінка статусу дефіциту селену. У різних дослідженнях дефіцит селену розцінюється по-різному: зокрема, дефіцит селену можуть визначати при його рівні нижче як 70 мкг/л, так і 90 мкг/л. У значній частині досліджень про дефіцит селену говорять, базуючись не на його абсолютному цифровому значенні, а на порівнянні пацієнтів з патологією ЩЗ та групи контролю. При цьому на дефіцит селену автори публікацій можуть вказувати при його рівні понад 100 мкг/л, що не є правильним. До того ж важливим є адекватне надходження селену в організм — його передозування може мати не менш нега-

тивні наслідки, ніж нестача. Рекомендована добова норма споживання селену для нормальної функції селенопротеїну знаходиться у доволі вузькому діапазоні і становить від 55 до 70 мкг. Застосування при патології ЩЗ препаратів з вмістом 200 мкг вбачається взагалі невиправданим з огляду на можливий негативний вплив передозування. Варто також підкреслити правильний баланс між мікроелементами, що додаються. Наприклад, було продемонстровано, що надмірне додавання селену може посилити наслідки дефіциту йоду в ендемічних регіонах, тоді як правильне його введення у досліджуваних тварин може полегшити наслідки надлишку йоду, запобігаючи деструктивно-запальним процесам у ЩЗ [58].

Загалом же даних щодо застосування препаратів селену при патології ЩЗ на сьогодні недостатньо, щоб говорити про його можливу користь. Натомість скоріше потрібно говорити про відсутність доцільності даного втручання, за виключенням легкої форми орбітопатії Грейвса. Високий відсоток призначень препаратів селену лікарями-ендокринологами при патології ЩЗ підкреслює необхідність поліпшення якості до- та післядипломної освіти з метою чіткого слідування сучасним рекомендаціям та запобігання необґрунтованому призначенню неефективних засобів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

- Rouland A, Buffier P, Petit JM, Vergès B, Bouillet B. *Thyroiditis: What's new in 2019?*. *Rev Med Interne*. 2020;41(6):390-395. (in French). doi: 10.1016/j.revmed.2020.02.003.
- Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. *2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer*. *Thyroid*. 2021;31(3):337-386. doi: 10.1089/thy.2020.0944.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. *2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer*. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- Negro R, Attanasio R, Grimaldi F, Marcocci C, Guglielmi R, Papini E. *A 2016 Italian Survey about the Clinical Use of Selenium in Thyroid Disease*. *Eur Thyroid J*. 2016;5(3):164-170. doi: 10.1159/000447667.
- Pirola I, Rotondi M, Cristiano A, et al. *Selenium supplementation in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis: Results of the SETI study*. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2020;67(1):28-35. (in English, Spanish). doi: 10.1016/j.endinu.2019.03.018.
- Honcharova O, Illina I. *Selenium Deficiency and Age-Related Diseases (in the Focus of Deiodinase)*. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2015;(5):87-92. doi: 10.22141/2224-0721.4.68.2015.75020.
- Pankiv V. *Problem of Combined Selenium and Iodine Deficiency in the Development of Thyroid Pathology*. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2014;61(5):75-80. doi: 10.22141/2224-0721.5.61.2014.76859.
- Gorini F, Sabatino L, Pingitore A, Vassalle C. *Selenium: An Element of Life Essential for Thyroid Function*. *Molecules*. 2021;26(23):7084. doi: 10.3390/molecules26237084.
- Negro R, Hegedüs L, Attanasio R, Papini E, Winther KH. *A 2018 European Thyroid Association Survey on the Use of Selenium Supplementation in Graves' Hyperthyroidism and Graves' Orbitopathy*. *Eur Thyroid J*. 2019;8(1):7-15. doi: 10.1159/000494837.
- Köhrle J, Jakob F, Contempré B, Dumont JE. *Selenium, the thyroid, and the endocrine system*. *Endocr Rev*. 2005 Dec;26(7):944-84. doi: 10.1210/er.2001-0034.
- Winther KH, Rayman MP, Bonnema SJ, Hegedüs L. *Selenium in thyroid disorders – essential knowledge for clinicians*. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(3):165-176. doi: 10.1038/s41574-019-0311-6.
- Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, et al. *Characterization of mammalian selenoproteomes*. *Science*. 2003 May 30;300(5624):1439-43. doi: 10.1126/science.1083516.
- Ventura M, Melo M, Carrilho F. *Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment*. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1297658. doi: 10.1155/2017/1297658.
- Drutel A, Archambeaud F, Caron P. *Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians*. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Feb;78(2):155-64. doi: 10.1111/cen.12066.
- Luongo C, Dentice M, Salvatore D. *Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis*. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Aug;15(8):479-488. doi: 10.1038/s41574-019-0218-2.
- Zimmermann MB, Köhrle J. *The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health*. *Thyroid*. 2002 Oct;12(10):867-78. doi: 10.1089/105072502761016494.
- Köhrle J. *Selenium and the control of thyroid hormone metabolism*. *Thyroid*. 2005 Aug;15(8):841-53. doi: 10.1089/thy.2005.15.841.
- Rostami R, Nourooz-Zadeh S, Mohammadi A, Khalkhali HR, Ferns G, Nourooz-Zadeh J. *Serum Selenium Status and Its Interrelationship with Serum Biomarkers of Thyroid Function and Antioxidant Defense in Hashimoto's Thyroiditis*. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Oct 31;9(11):1070. doi: 10.3390/antiox9111070.
- Błażewicz A, Wiśniewska P, Skórzyńska-Dziduszek K. *Selected Essential and Toxic Chemical Elements in Hypothyroidism – A Literature Review (2001–2021)*. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):10147. doi: 10.3390/ijms221810147.
- Zagrodzki P, Przybylik-Mazurek E. *Selenium and hormone interactions in female patients with Hashimoto disease and healthy subjects*. *Endocr Res*. 2010 Jan;35(1):24-34. doi: 10.3109/07435800903551974.
- Khorasani E, Mirhafez SR, Niroumand S. *Assessment of the Selenium Status in Hypothyroid Children from North East of Iran*. *J Biol Today's World*. 2017;6(2):21-26. doi: 10.15412/J.BJT.W.01060201.
- Krassas GE, Pontikides N, Tziomalos K, et al. *Selenium status in patients with autoimmune and non-autoimmune thyroid diseases from four European countries*. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2014 Nov;9(6):685-692. doi: 10.1586/17446651.2014.960845.
- Nourbakhsh M, Ahmadpour F, Chahardoli B, et al. *Selenium and its relationship with selenoprotein P and glutathione peroxidase in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism*. *J Trace Elem Med Biol*. 2016 Mar;34:10-4. doi: 10.1016/j.jtemb.2015.10.003.
- Benamer S, Aberkane L, Benamar MA. *Study of Blood*

- Selenium Level in Thyroid Pathologies by Instrumental Neutron Activation Analysis. *Instrum Sci Technol.* 2006;34(2):417-423. doi: 10.1080/10739140600648837.
25. Verni ER, Nahan K, Lapiere AV, et al. Metalloprotein and Multielemental Content Profiling in Serum Samples from Diabetic and Hypothyroid Persons Based on PCA Analysis. *Microchem J.* 2018;137:258-265. doi: 10.1016/j.microc.2017.10.021.
 26. Liu N, Liu P, Xu Q, et al. Elements in erythrocytes of population with different thyroid hormone status. *Biol Trace Elem Res.* 2001 Winter;84(1-3):37-43. doi: 10.1385/BTER:84:1-3:037.
 27. Cayir A, Doneray H, Kurt N, et al. Thyroid functions and trace elements in pediatric patients with exogenous obesity. *Biol Trace Elem Res.* 2014 Feb;157(2):95-100. doi: 10.1007/s12011-013-9880-8.
 28. Przybylik-Mazurek E, Zagrodzki P, Kuźniarz-Rymarz S, Hubalewska-Dydejczyk A. Thyroid disorders-assessments of trace elements, clinical, and laboratory parameters. *Biol Trace Elem Res.* 2011 Jun;141(1-3):65-75. doi: 10.1007/s12011-010-8719-9.
 29. Erdal M, Sahin M, Hasimi A, Uckaya G, Kutlu M, Saglam K. Trace element levels in hashimoto thyroiditis patients with subclinical hypothyroidism. *Biol Trace Elem Res.* 2008 Summer;123(1-3):1-7. doi: 10.1007/s12011-008-8117-8.
 30. Federige MAF, Romaldini JH, Miklos ABPP, Koike MK, Takei K, Portes ES. Serum selenium and selenoprotein-P levels in autoimmune thyroid diseases patients in a select center: a transversal study. *Arch Endocrinol Metab.* 2017 Dec;61(6):600-607. doi: 10.1590/2359-3997000000309.
 31. Stojavljević A, Rovčanin B, Jagodić J, et al. Significance of arsenic and lead in Hashimoto's thyroiditis demonstrated on thyroid tissue, blood, and urine samples. *Environ Res.* 2020 Jul;186:109538. doi: 10.1016/j.envres.2020.109538.
 32. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid.* 2010 Oct;20(10):1163-73. doi: 10.1089/thy.2009.0351.
 33. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J.* 2014 Mar;3(1):25-31. doi: 10.1159/000356040.
 34. Eskes SA, Endert E, Fliers E, et al. Selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroid peroxidase antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Mar;80(3):444-51. doi: 10.1111/cen.12284.
 35. Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1687-91. doi: 10.1210/jcem.87.4.8421.
 36. Rayman MP, Thompson AJ, Bekaert B, et al. Randomized controlled trial of the effect of selenium supplementation on thyroid function in the elderly in the United Kingdom. *Am J Clin Nutr.* 2008 Feb;87(2):370-8. doi: 10.1093/ajcn/87.2.370.
 37. Winther KH, Watt T, Bjørner JB, et al. The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014 Apr 9;15:115. doi: 10.1186/1745-6215-15-115.
 38. Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, Hegedüs L. Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016 Dec;26(12):1681-1692. doi: 10.1089/thy.2016.0256.
 39. Qiu Y, Xing Z, Xiang Q, et al. Insufficient evidence to support the clinical efficacy of selenium supplementation for patients with chronic autoimmune thyroiditis. *Endocrine.* 2021;73(2):384-397. doi: 10.1007/s12020-021-02642-z.
 40. Marcocci C, Leo M, Altea MA. Oxidative stress in graves' disease. *Eur Thyroid J.* 2012 Jul;1(2):80-7. doi: 10.1159/000337976.
 41. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carlé A, et al. Serum selenium is low in newly diagnosed Graves' disease: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Oct;79(4):584-90. doi: 10.1111/cen.12185.
 42. Khong JJ, Goldstein RF, Sanders KM, et al. Serum selenium status in Graves' disease with and without orbitopathy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Jun;80(6):905-10. doi: 10.1111/cen.12392.
 43. Dehina N, Hofmann PJ, Behrends T, Eckstein A, Schomburg L. Lack of Association between Selenium Status and Disease Severity and Activity in Patients with Graves' Ophthalmopathy. *Eur Thyroid J.* 2016 Mar;5(1):57-64. doi: 10.1159/000442440.
 44. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE; European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med.* 2011 May 19;364(20):1920-31. doi: 10.1056/NEJMoa1012985.
 45. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021 Aug 27;185(4):G43-G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479.
 46. Bednarczuk T, Schomburg L. Challenges and perspectives of selenium supplementation in Graves' disease and orbitopathy. *Hormones (Athens).* 2020 Mar;19(1):31-39. doi: 10.1007/s42000-019-00133-5.
 47. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011 May 9;342:d2616. doi: 10.1136/bmj.d2616.
 48. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril.* 2000 Dec;74(6):1063-70. doi: 10.1016/s0015-0282(00)01589-2.
 49. Bonfig W, Gärtner R, Schmidt H. Selenium supplementation does not decrease thyroid peroxidase antibody concentration in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *ScientificWorldJournal.* 2010 Jun 1;10:990-6. doi: 10.1100/tsw.2010.91.
 50. Mantovani G, Isidori AM, Moretti C, et al. Selenium supplementation in the management of thyroid autoimmunity during pregnancy: results of the "SERENA study", a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocrine.* 2019 Dec;66(3):542-550. doi: 10.1007/s12020-019-01958-1.
 51. Mao J, Pop VJ, Bath SC, Vader HL, Redman CW, Rayman MP. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency. *Eur J Nutr.* 2016 Feb;55(1):55-61. doi: 10.1007/s00394-014-0822-9.
 52. Guo X, Zhou L, Xu J, Liu Z, Liu J, Yan C. Prenatal Maternal Low Selenium, High Thyrotropin, and Low Birth Weights. *Biol Trace Elem Res.* 2021 Jan;199(1):18-25. doi: 10.1007/s12011-020-02124-9.
 53. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
 54. Risher J, McDonald R, Citra MJ, Bosch S, Amata RJ, M.S. Syracuse Research Corporation: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). *Toxicological Profile for Selenium (Update).*

Atlanta: Public Health Service, Department of Health and Human Services; 2003.

55. Kupka R, Mugusi F, Aboud S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selenium supplements among HIV-infected pregnant women in Tanzania: effects on maternal and child outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2008 Jun;87(6):1802-8. doi: 10.1093/ajcn/87.6.1802.

56. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017 Mar;27(3):315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457.

57. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2543-65. doi: 10.1210/jc.2011-2803.

58. Stuss M, Michalska-Kasieczak M, Sewerynek E. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology. *Endokrynol Pol.* 2017;68(4):440-465. doi: 10.5603/EP.2017.0051.

Отримано/Received 18.02.2022

Рецензовано/Revised 15.03.2022

Прийнято до друку/Accepted 31.03.2022 ■

Information about authors

Vitaliy Katerenchuk, PhD, Associate Professor of the Department of endocrinology and pediatric infectious diseases, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5039-1770>

Anton Katerenchuk, student at the Medical University of Graz, Graz, Austria; e-mail: katerenyh14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2320-8106>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V. Katerenchuk¹, A. Katerenchuk²

¹ Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

² Medical University of Graz, Graz, Austria

Selenium supplements: is it advisable to use them in treatment of pathology of the thyroid gland?

Abstract. The article is a review of the literature in Scopus, Web of Science, MedLine and The Cochrane Library and is devoted to the analysis of the evidence base of the use of selenium supplements for the treatment of thyroid pathology. Despite the variety of thyroid pathology: changes in size and structure, hypo- and hyperfunction, autoimmune, oncopathology, there are not so many drugs used in its medical treatment. Drugs that are justified for various thyroid pathologies include iodine, levothyroxine and, to some extent, triiodothyronine, thyrostatics (methimazole, carbimazole, propylthiouracil), radioactive iodine and glucocorticoids, such as beta-blockers. Acute thyroiditis requires the appointment of antibacterial therapy, and oncopathology — specific chemotherapeutic agents, the effectiveness of which, unfortunately, is not high, and the frequency of appointment is significant. Along with these drugs, selenium drugs have become unprecedented in the last decade in thyroid pathology as a component of possible pathogenetic therapy. These drugs are prescribed to patients with diametrically opposed functional state of the thyroid gland, autoimmune pathology, nodules. It appears that thyroid carcinogenesis remains the only pathology where the use of selenium drugs is not recommen-

ded, although there are studies that indicate a link between thyroid cancer and selenium deficiency. The results of clinical studies and meta-analyses are provided through the prism of a survey of Italian and European endocrinologists on the appointment of selenium drugs for the treatment of relevant thyroid pathology. The lack of evidence base for the use of selenium in most types of pathology of the thyroid gland: autoimmune thyroiditis, overt and subclinical hypothyroidism, Graves' disease. According to most studies, the supplementation of selenium to therapy increases its plasma level, affects the activity of selenoproteins and level of antithyroid antibodies, but in no way affects the main clinical parameters such as thyroid hormones, levothyroxine dose, clinical symptoms. In general, the use of selenium in thyroid pathology cannot be considered appropriate, except for a mild form of Graves' orbitopathy. Significant differences in the data of clinical trials and recommendations of thyroid societies with a real frequency of selenium administration by practitioner for the treatment and prevention of thyroid pathology are indicated.

Keywords: review; selenium; thyroid pathology; autoimmune thyroiditis; Graves' orbitopathy