

Дефицит селена как фактор коморбидности развития дисфункциональных эндокринных заболеваний во время беременности

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», г.Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Санкт-Петербург; ³ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г.Пермь

Olina A.A., Sadykova G.K.

Selenium deficiency as a comorbidity factor in the development of dysfunctional endocrine diseases during pregnancy

Резюме

Цель исследования – определить частоту распространения дефицита Se среди беременных г.Перми на основе анализа рациона питания и данных лабораторного обследования, а также частоту развития ГСД и гипотиреоза у пациенток с дефицитом Se.

Результаты. Согласно результатам исследования, средний уровень потребления Se в популяции беременных женщин был $24,7 \pm 1,2$ мкг/сут (при норме 40-75 мкг/сут), при этом больше половины респондентов (269 человек, 64,5%) имели недостаточное потребление Se с пищей. По результатам исследования, все пациентки ранжировались на две группы: с дефицитным по содержанию Se рационом и без такового (I и II группы соответственно). Среди патологии эндокринной системы в группе пациенток с дефицитным по уровню Se рационом достоверно чаще встречался гипотиреоз, в том числе субклинический, а также ожирение. Статистически значимых различий по частоте встречаемости аутоиммунного тиреоидита, гипертиреоза, гестационного сахарного диабета выявлено не было.

Выводы. Проведенное исследование продемонстрировало, что снижение уровня Se в сыворотке крови может быть оценено, как фактор риска развития дисфункциональных заболеваний эндокринной системы, таких как гипотиреоз и ГСД

Ключевые слова: дефицит Se, пищевое поведение, гипотиреоз, гестационный сахарный диабет

Для цитирования: Олина А.А., Садыкова Г.К., Дефицит селена как фактор коморбидности развития дисфункциональных эндокринных заболеваний во время беременности, Уральский медицинский журнал, №12 (195) 2020, с. 104 - 109, DOI 10.25694/URMJ.2020.12.24

Summary

The aim of the study was to determine the frequency of the spread of Se deficiency among pregnant women in Perm based on the analysis of the diet and laboratory examination data, as well as the incidence of GDM and hypothyroidism in patients with Se deficiency.

Results. According to the results of the study, the average level of Se consumption in the population of pregnant women was 24.7 ± 1.2 μg / day (with a norm of 40-75 μg / day), while more than half of the respondents (269 people, 64.5%) had insufficient consumption of Se with food. According to the results of the study, all patients were ranked into two groups: with a diet deficient in Se content and without it (groups I and II, respectively). Among the pathology of the endocrine system in the group of patients with a Se-deficient diet, hypothyroidism, including subclinical hypothyroidism, and obesity were significantly more frequent. There were no statistically significant differences in the incidence of autoimmune thyroiditis, hyperthyroidism, gestational diabetes mellitus.

Conclusions. The study showed that a decrease in the level of Se in the blood serum can be assessed as a risk factor for the development of dysfunctional diseases of the endocrine system, such as hypothyroidism and GDM

Key words: Se deficiency, eating behavior, hypothyroidism, gestational diabetes mellitus

For citation: Olina A.A., Sadykova G.K., Selenium deficiency as a comorbidity factor in the development of dysfunctional endocrine diseases during pregnancy, Ural Medical Journal, No. 12 (195) 2020, p. 104 - 109, DOI 10.25694/URMJ.2020.12.24

Введение

В последние годы появилось немало публикаций, посвященных роли дефицита селена (Se) в генезе акушерских осложнений, таких как невынашивание беременности, преждевременные роды, преэклампсия [1-3]. Однако возможные механизмы реализации этих осложнений не всегда ясны. Одним из вероятных патогенетических вариантов является опосредованный путь, когда изначально дефицитное состояние приводит к субкомпенсации соматических систем, что впоследствии повышает риск развития гестационных осложнений. Таким вариантом может явиться развитие гипотиреоза и гестационного сахарного диабета на фоне недостаточного потребления Se во время беременности. Гипотиреоз нередко может явиться причиной бесплодия и невынашивания беременности, особенно актуально это в эндемичных по йоддефициту регионах, к которым относится Пермский край (ПК) [4, 5]. Однако, в настоящее время отсутствует единое мнение о необходимости дотации Se во время беременности, этот вопрос остается дискуссионным и требует проведения дополнительных исследований для его уточнения.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является серьезным осложнением беременности, которое может привести к таким негативным исходам, как преждевременные роды, антенатальная асфиксия плода, развитие манифестного сахарного диабета 2 типа [6]. Кроме того, некомпенсированный ГСД может увеличивать риск формирования врожденных пороков развития плода [6]. В литературе встречаются публикации, в которых обсуждается возможная роль дефицита Se в формировании ГСД [7].

Цель исследования – определить частоту распространения дефицита Se среди беременных г.Перми на основе анализа рациона питания и данных лабораторного обследования, а также частоту развития ГСД и гипотиреоза у пациенток с дефицитом Se.

Материалы и методы

С целью качественной оценки фактического питания во время беременности проанализированы анкеты 417 женщин в сроке гестации 11 недель - 13 недель 6 дней, обратившихся в центр охраны семьи и репродукции Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А.Вагнера (Центр) для проведения комплексного скрининга I триместра. При обращении в Центр пациенткам предлагалось пройти анкетирование оценки по вопросам пищевого поведения, все респонденты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Изучение питания проводилось методом анализа частоты потребления пищи весовым методом, высчитывались среднесуточ-

ные показатели на основе анализа данных за период 1 неделя. Полученные данные сопоставляли с Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации [8]. Согласно данному документу, рекомендуемый уровень потребления Se с пищей для женщин фертильного возраста составляет 30-75 мкг/сутки, а во время беременности оптимальным считается увеличение дозировки на 10 мкг/сут, составляя 40-85 мкг/сут.

По результатам исследования, все пациентки рандомизировались на две группы: с дефицитным по содержанию Se рационом и без такового (I и II группы соответственно). Полученные данные сопоставлялись с лабораторными значениями определения Se в сыворотке крови респондентов. Определение проводили методом атомно-адсорбционной спектрометрии. Заявленный лабораторией референсный интервал составил 23,0-190,0 мкг/л. Следующим этапом исследования было определение уровня гормонов щитовидной железы иммунохемилюминесцентным методом на аппарате AdviaCentaurXP, Siemens (Германия): ТТГ (норма до 2,5 мкМЕ/мл), Т4своб. (норма 0,8-1,9 нг/дл), антител к тиреопероксидазе (ат-ТПО) (норма 0-60 МЕ/мл), а также гликемии (норма до 5,1 ммоль/л) в обеих группах.

Пациентки, принимающие селенсодержащие витаминно-минеральные комплексы, в настоящее исследование не включались.

Цифровой материал, полученный в результате исследований, обрабатывали методом вариационной статистики с использованием программы «MicrosoftExcel» (пакет анализа данных). Для сравнения показателей в вариационных рядах вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и стандартную ошибку (m). Для определения достоверности данных использовали критерий Стьюдента – при количественных нормально распределенных данных. Для оценки достоверности различий в распределении качественных показателей вычисляли критерий χ^2 (хи-квадрат). Разницу считали достоверной при уровне значимости $p < 0,05$, то есть, когда вероятность различия была более 95 %.

Результаты и обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования, средний уровень потребления Se в популяции беременных женщин был $24,7 \pm 1,2$ мкг/сут (при норме 40-75 мкг/сут), при этом максимальное значение составило 86 мкг/сут, а минимальное - 2,0 мкг/сут. Отметим, что больше половины респондентов (269 человек, 64,5%) имели недостаточное потребление Se с пищей (рис.1.). Если ориентироваться на рекомендуемый уровень потребления для беременных, то дефицит встречался еще чаще и был выявлен у 323 женщин (77,4%). Достаточное коли-

чество богатых Se продуктов употребляли 94 пациентки (22,6%). Сравнивая полученные результаты с данными американских коллег, вынуждены признать, что в США и Новой Зеландии, несмотря на обозначение глобального дефицита Se, потребляемого с пищей, медиана почти вдвое превышает наши данные (49 мкг/сут и 27,4 мкг/сут соответственно) [9]. Однако в доступной литературе мы не встретили данных об эпидемиологии дефицита Se среди населения ПК, поэтому остается открытым вопрос о том, повсеместно ли он распространен на территории ПК или же обусловлен гестационным периодом.

Учитывая, что ПК относится к эндемичным по йоддефициту регионам, мы проанализировали рацион пациенток по содержанию йода (I). Средний уровень потребления с пищей йода беременными женщинами составил 70 мкг/сут (рис.2). При этом не было поправки на то, использовалась в пищу йодированная соль или нет; по умолчанию учитывалось, что потребляется только фортифицированная соль. При этом минимальное значение составило 12,6 мкг/сут, максимальный уровень среднесуточного потребления с продуктами питания - 213,4 мкг/сут. Нормы потребления в нашей стране соответствуют международным и составляют 130-200 мкг/сут для женщин репродуктивного возраста и 200-270 мкг/сут – во время беременности. Таким образом, ориентируясь на рекомендации для беременных, дефицитный по содержанию I рацион наблюдался у 90% респонденток и только 5 женщин (1,2%) потребляли достаточное количество йодсодержащих продуктов (рис. 2). При этом только половина респондентов (212 чел., 50,8%) принимали препараты I, из них в дозировке 100 мг – 13 (6,1%), 150 мг – 70 (33%), 200 мг – 106 (50%), 250 мг – 12 (5,7%). Таким образом, только треть беременных (123 чел., 29,5%) получала достаточную для профилактики акушерских и перинатальных осложне-

ний дозировку I. При этом большинство из них (371 чел., 89%) начали принимать эти препараты незадолго до проведения исследования (3-12 дней), что говорит о низком уровне информированности населения о необходимости проведения прегравидарной подготовки.

По результатам оценки рациона беременных, все женщины были ранжированы в две группы: I группа - 323 пациентки с дефицитным по содержанию Se питанием и II - 94 человека с нормальным продуктовым потреблением Se. У всех женщин определен уровень Se в сыворотке крови. Несмотря на то, что в обеих группах средний уровень этого микроэлемента находился в пределах рекомендованной лабораторией нормы, у пациенток II группы он был достоверно выше (таб.1).

Также была выявлена статистически значимая разница между показателем ТТГ в обследуемых группах: $2,4 \pm 0,1$ и $2,0 \pm 0,1$ в I и II группах соответственно. По уровню Т4своб и Ат-ТПО различий не выявлено. Все пациентки были проконсультированы эндокринологом. Диагнозы сопоставимы с данными лабораторного обследования. Различий в частоте выявления носительства Ат-ТПО, АИТ и гипертиреоза не определено. Вместе с тем, в группе с дефицитным по потреблению Se чаще выявлялся гипотиреоз, в т.ч. субклинический. Полученные данные соотносятся с данными зарубежных исследователей о взаимосвязи дефицита Se и риска развития тиреоидной патологии у беременных [9-12]. Однако, вопрос о том, оправдана ли дотация Se в клинической практике у беременных с носительством ат-ТПО, является дискуссионным. Было выдвинуто предположение, что, учитывая противовоспалительные эффекты Se, назначение селеносодержащих добавок может эффективной мерой профилактики формирования АИТ [13, 14]. В исследовании Negro et al. (2007 г.) женщины с носительством ат-ТПО, рандомизированные на две группы,

Таблица 1. Основные лабораторные данные

показатель	I группа (n= 323)	II группа (n=94)	t-критерий Стьюдента	p
Se*, мкг/л	90,68±2,1	119,4±3,5	7,18	<0,001
ТТГ*, мкМЕ/мл	2,4±0,1	2,0±0,1	2,83	<0,05
Т4своб	1,2±0,2	1,3±0,3	0,45	>0,05
Ат-ТПО	126,2±3,5	135,4±3,8	1,78	>0,05
Глюкоза*, ммоль/л	4,9±0,4	4,0±0,1	2,18	<0,05

Примечание: *-статически достоверные различия

Таблица 2. Эндокринная патология в обследуемых группах

Заболевание	I группа (n= 323)		II группа (n=94)		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Носительство ат-ТПО	54	16,7	13	13,5	0,45	0,503
Аутоиммунный тиреоидит	6	1,9	5	1,4	3,397	0,066
Гипотиреоз (в т.ч. субклинический)*	51	15,6	7	8,8	4,232	0,04
Гипертиреоз	3	1,1	1	1,1	2,629	0,105
Гестационный сахарный диабет	20	6,3	4	4,7	0,495	0,482
Ожирение *	31	9,3	3	3,4	3,990	0,046

Примечание: *- статистически значимые различия

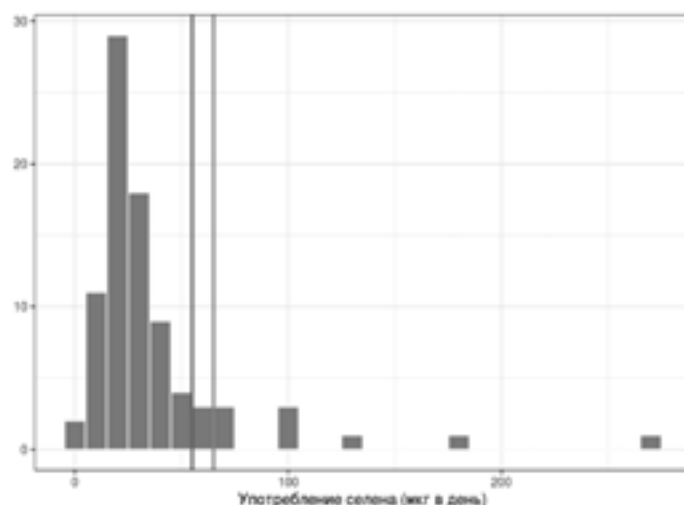


Рисунок 1. Потребление селена с продуктами питания

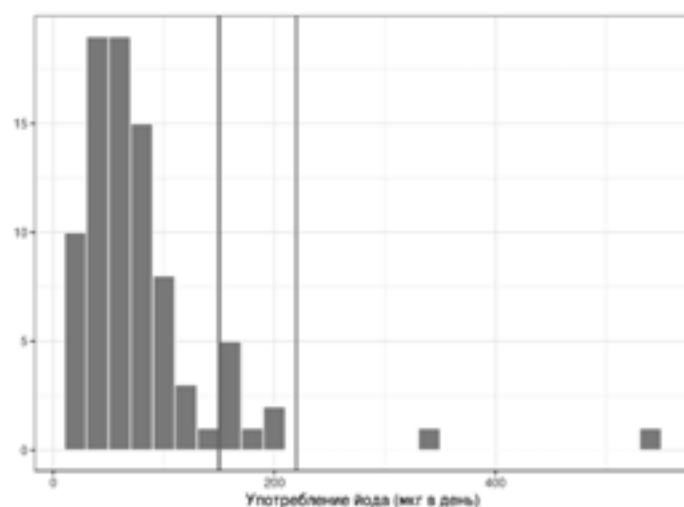


Рисунок 2. Потребление йода с продуктами питания

получали 200 мкг/сут селенометионина и плацебо [14]. Авторы обнаружили снижение титров ат-ТПО, улучшение эхоструктуры щитовидной железы при ультразвуковом исследовании и достоверно меньшую частоту послеродового тиреоидита и гипотиреоза в группе, получавшей Se [15]. Однако есть и другие данные. В 2017г. Ambroziak U. с соавт. опубликовали результаты исследования, основанные на оценке концентрации Se в польской популяции здоровых беременных женщин и женщин с АИТ [16]. Достоверных различий по уровню Se и селенопротеинов (SELENOPOP) в группах не выявлено [16]. В этом исследовании также определялась концентрация ТТГ у новорожденных. У детей, родившихся от матерей с АИТ, не было обнаружено различий в средней концентрации ТТГ по сравнению со здоровыми матерями ($1,4 \pm 1,4$ мМЕ/л против $1,8 \pm 1,4$ мМЕ/л). Кроме того, не было обнаружено корреляции между значениями ТТГ у новорожденных и концентрациями Se или SELENOPOP в сыворотке крови их матерей [16]. Мы предполагаем, что такие разноречивые результаты

были получены ввиду того, что не учитывался йодный статус пациенток, в том числе и в период прекоцепции.

Еще одной актуальной проблемой современной медицинской науки, находящейся на стыке акушерства и эндокринологии, является ГСД. За последние несколько лет на территории РФ частота выявляемости этого осложнения значительно возросла. Это связано с внедрением в клиническую практику одноименного клинического протокола [17], четкое выполнение которого позволило унифицировать подходы к диагностике и ведению беременных с ГСД. Вместе с тем, не всегда удается профилировать развитие этого осложнения гестации ввиду низкой информированности населения о необходимости проведения прегравидарной подготовки, включающую в том числе модификацию образа жизни, питания и снижение повышенного веса. В нашем исследовании приняла участие 34 пациентки с ожирением (8,2%). Из них 31 женщина была включена в группу с дефицитом потребления Se (I группа, 9,3%) и статистически реже ожирение встречалось у пациенток

II группы (3 чел., 3,4%). Отметим, что расчет проводился исходя из индекса массы тела пациенток, тогда как диагноз «Ожирение» был вынесен только у трети пациенток (11 чел., 32,4%).

По частоте выявления ГСД между группами достоверных различий не было (таб.2). Однако, сравнивая средние уровни гликемии, обнаружено, что несмотря на то, что этот показатель в обеих группах укладывался в рекомендуемую норму для беременных, все же у пациенток с дефицитом Se, уровень гликемии был значимо выше, составив 4,9 ммоль/л, что близко к верхней границе нормы для беременных (таб.1). Полученные данные сопоставимы с результатами систематического обзора, опубликованного в 2016г. Kong FJ с соавт., в котором было показано, что у женщин с ГСД уровень Se в сыворотке крови достоверно ниже, чем у пациенток без такового [18]. Кроме того, авторы сделали заключение о том, что подобная тенденция чаще наблюдается у жительниц Азии и Африки по сравнению с популяцией европеоидной расы. Мы полагаем, что это можно объяснить участием Se в качестве структурного компонента ряда генов, которые участвуют в регуляции метаболических процессов и углеводного обмена.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало низкую распространенность дефицита Se среди популяции беременных г.Перми, однако было показано, что снижение уровня Se в сыворотке крови может быть оце-

нено, как фактор риска развития дисфункциональных заболеваний эндокринной системы, таких как гипотиреоз и ГСД.

В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации относительно дотации препаратов Se во время беременности. Мы полагаем, что разработка подобных рекомендаций с учетом факторов риска и персонализированного подхода может быть полезной в комплексной профилактике гестационных осложнений и декомпенсации соматической патологии у беременных. ■

Олина Анна Александровна - доктор медицинских наук, первый заместитель директора ФГБНУ "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта"; Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. ак.Е.А.Вагнера Минздрава РФ; профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; **Садыкова Гульнара Камильевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. ак.Е.А.Вагнера Минздрава РФ. Автор, ответственный за переписку: Садыкова Гульнара Камильевна, 614000, г.Пермь, ул.Петропавловская, 26, e-mail: gulnara-sadykova@mail.ru. Тел.8(902) 4798742

Литература:

1. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol.* 2017; 31:1-9.
2. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017; 27(3): 315–389
3. Turanov AA, Xu XM, Carlson BA, Yoo MH, Gladyshev VN, Hatfield DL. Biosynthesis of selenocysteine, the 21st amino acid in the genetic code, and a novel pathway for cysteine biosynthesis. *Adv Nutr.* 2011; 2:122–128
4. Фадеев В., Перминова С., Назаренко Т., Ибрагимова М., Топалян С. Патология щитовидной железы и беременность. *Врач.* 2008; 5: 11-16.
5. Перминова С.Г., Фадеев В.В., Корнеева И.Е., Каширова Т.В., Ибрагимова М.Х. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы. Проблемы репродукции. 2006; 1: 70-77.
6. Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Патологические аспекты развития гестационного сахарного диабета. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2019; Т. 3. (10-2): 86-91.
7. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, Cappuccio FP, Ceriello A, Reid ME. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007; 147:217–223
8. Нормы физиологических потребностей энергии и пищевых веществ для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009.
9. Jin Y, Coad J, Weber JL, Thomson JS, Brough L. Selenium Intake in Iodine-Deficient Pregnant and Breastfeeding Women in New Zealand. *Nutrients.* 2019;11(1):69. Published 2019 Jan 1. doi:10.3390/nu11010069
10. Wang N, Tan HY, Li S, Xu Y, Guo W, Feng Y. Supplementation of Micronutrient Selenium in Metabolic Diseases: Its Role as an Antioxidant. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017:7478523. doi:10.1155/2017/7478523
11. Shukri, N.H.; Coad, J.; Weber, J.; Jin, Y.; Brough, L. Iodine and Selenium Intake in a Sample of Women of Childbearing Age in Palmerston North, New Zealand after Mandatory Fortification of Bread with Iodised Salt. *Food Nutr. Sci.* 2014; 382–389.
12. Schomburg, L.; Köhrle, J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008; 52: 1235–

- 1246.
13. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol.* 2017; 31:1-9.
 14. Negro R., Greco G., Mangieri T., Pezzarossa A., Dazzi D., Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(4):1263–1268
 15. Turanov AA, Xu XM, Carlson BA, Yoo MH, Gladyshev VN, Hatfield DL Biosynthesis of selenocysteine, the 21st amino acid in the genetic code, and a novel pathway for cysteine biosynthesis. *Adv Nutr.* 2011; 2:122–128
 16. Ambroziak U., Hybsier S., Shahnazaryan U., Krasnodębska Kiljańska M., Rijntjes E., Bartoszewicz Z., Bednarczuk T., Schomburg L. Severe selenium deficits in pregnant women irrespective of autoimmune thyroid disease in an area with marginal selenium intake. *J Trace Elem Med Biol.* 2017; 44:186-191
 17. Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение. Клинические рекомендации (протокол). Письмо МЗ РФ от 17 декабря 2013г №15-4/10/2-9478
 18. Kong FJ, Ma LL, Chen SP, Li G, Zhou JQ. Serum selenium level and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2016; 15(1):94. Published 2016 Oct 28. doi:10.1186/s12937-016-0211-8