

УДК: 616.71/.72-002.5-085.357.441

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСХОДЫ ХИМИОТЕРАПИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ЛИЦ С ПАТОЛОГИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Л.Матвеева

Харьковский национальный медицинский университет

Неблагоприятная экологическая обстановка и социально-экономический спад, а также другие факторы, создающие условия для стрессовых воздействий на щитовидную железу, приводят к росту тиреопатий среди жителей Украины. Известно модулирующее влияние гормонов щитовидной железы на формирование иммунитета и развития воспаления. Щитовидная железа прямыми и опосредованными путями (возможно, через протеинкиназу-С) активирует клетки моноцитарно-макрофагальной системы, способствуя элиминации возбудителя туберкулеза из организма [4,10]. Таким образом, можно полагать, что преморбидное состояние щитовидной железы отражается на клинических характеристиках и эффективности лечения современного туберкулеза.

Целью настоящего исследования является изучение влияния патологии щитовидной железы на клиническую тяжесть заболевания и исходы лечения у больных с деструктивными формами впервые диагностированного туберкулеза легких (ВДТБ) в конце фазы интенсивной терапии.

### **Дизайн исследования:**

*Критерии включения:* деструктивные формы впервые диагностированного туберкулеза легких.

*Критерии исключения:* Возраст больных до 18 лет, беременность.

В исследование включено 50 больных впервые диагностированным туберкулезом легких, лечившихся в стационаре Харьковского областного противотуберкулезного диспансера № 1 в 2010-2011 гг.

До начала лечения больным проведено ультразвуковое исследование эхоструктуры щитовидной железы с помощью диагностического ультразвукового аппарата SSF-240A производства Toshiba Medical Systems. В сыворотке крови больных иммуноферментативным методом с помощью наборов производства ЗАТ «АЛКОР БИО» (Санкт-Петербург, Россия) соответственно «Тироид ИФА-свободный Т4», «Тироид ИФА-ТТГ-1», «Тироид ИФА-атТГ-1» и «Тироид ИФА-атТПО» на спектрофотометре Tecan Sunrise (Австрия) определены уровни содержания свободного тироксина (св.Т4), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО).

Нами разработаны критерии основных клинических показателей, распространенности и характера рентгенологических изменений в легких, а также массивности бактериовыделения, которые проводилась с помощью бальной оценки (Табл. 1,2). Учитывались следующие показатели: выраженность интоксикационного и бронхолегочного синдрома, распространенность и характер рентгенологических изменений в легких, а также массивность бактериовыделения. Бальная оценка интоксикации проводилась на основании двух количественных параметров: температуры тела, измеряемой в градусах Цельсия и дефицита массы тела в килограммах (Табл.1).

При оценке бронхолегочного синдрома учитывались присутствие и выраженность кашля, мокроты, кровохарканья и одышки (Табл. 2).

Оценка массивности бактериовыделения проводилась по общепринятым критериям (отсутствие МБТ – 0 баллов; МБТ 1+ - 1 балл; МБТ 2+ - 2 балла; МБТ 3+ - 3 балла; МБТ 4+ - 4 балла). Таким образом, при

суммарной оценке выраженности клинико-рентгенологических и лабораторных показателей максимально возможное количество баллов - 24.

Таблица 1.

Бальная оценка распространенности легочного поражения и туберкулезной интоксикации

Кол-во баллов	Объем поражения легких	Количество деструкций в легких	Температура тела	Дефицит массы тела	Общее максим. кол-во баллов
1	1 доля	1	До 38,0°C	До 10 кг	
2	2 доли	2-3	До 39,0°C	До 20 кг	
3	Более 2 долей	4 и более	Выше 39°C	Более 20 кг	
Максим. кол-во баллов	3	3	3	3	12

Таблица 2.

Бальная оценка бронхолегочного синдрома

Количество баллов	Кашель	Мокрота	Кровохарканье	Одышка	Общее максим. количество баллов
0	Нет	Нет	Нет	Только при знач. физ. нагрузке	
1	Слабый (незнач. покашл. по утрам)	до 10 мл/сутки	Есть	При быстрой ходьбе или подъеме в гору	
2	Умерен. (покашл. по утрам и в течение)	до 30 мл/сутки		При ходьбе в обычном темпе по ровной местности	

	дня)				
3	Сильный	более 30мл/сутки		В состоянии покоя	
Максим. количество баллов	3	3	1	3	10

Оценка массивности бактериовыделения проводилась по общепринятым критериям (отсутствие МБТ – 0 баллов; МБТ 1+ - 1 балл; МБТ 2+ - 2 балла; МБТ 3+ - 3 балла; МБТ 4+ - 4 балла). Таким образом, при суммарной оценке выраженности клинико-рентгенологических и лабораторных показателей максимально возможное количество баллов - 24.

Статистическая обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики при помощи стандартизованного пакета расчетов Microsoft Excel XP. Вероятность расхождения средних величин определялась по t критерию Стьюдента. Корреляционная связь между линейными параметрами определялась по показателю Пирсона. Критический уровень значимости (P) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### **Результаты и их обсуждение**

Ультразвуковое исследование эхоструктуры щитовидной железы выявило наличие тиреопатий у 27 больных (54%). Из них у 10 больных (5 мужчин и 5 женщин) установлена гиперплазия щитовидной железы 1 степени; у 7 (2 мужчин и 5 женщин) - гиперплазия железы 1-2 степени с признаками аутоиммунного тиреоидита в виде зернистости ее структуры и мозаичности эхогенности.; у 7 мужчин - гипоплазия железы, у 2 мужчин - признаки аутоиммунного тиреоидита без изменения объема железы и у 1 больной – узел правой доли щитовидной железы.

Обнаруженные изменения эхоструктуры щитовидной железы более чем у половины обследованных больных туберкулезом указывают на высокий риск

дисфункции этого органа при туберкулезе. Между тем, известно, что начальные стадии эутиреоидного увеличения щитовидной железы 1-2 степени отождествляются с дисфункцией щитовидной железы, что, в свою очередь негативно влияет на различные органы и системы [5,7,9].

В соответствии с результатами предварительного скрининга тиреоидной патологии с помощью ультразвукового исследования больные были разделены на две группы. Группу 1 составили больные ВДТБ с нормальной эхоструктурой щитовидной железы (группа сравнения). В группу исследования 2 включены больные ВДТБ с тиреоидной патологией (ТП). Гендерно-возрастной состав больных представлен в таблице 3.

Таблица 3.

Гендерно-возрастной больных

Группы больных, гендер	18 – 20 лет	21 – 30 лет	31 – 40 лет	41 – 50 лет	51 – 60 лет	Всего
Группа 1	1	3	2	4	3	13
М						
Ж	-	4	3	3	-	10
Группа 2	-	4	4	4	2	14
М						
Ж	3	3	5	1	1	13

Клиническая структура больных обеих групп представлена в таблице 4.

## Клиническая структура больных

Группы больных	Инфильтративный туберкулез	Диссеминированный туберкулез	Фиброзно-кавернозный туберкулез	Казеозная пневмония	Всего
1.ВДТБ	20	1	1	1	23
2.ВДТБ+ТП	24	-	1	2	27

При исследовании гормонального профиля у больных туберкулезом с нормальной структурой щитовидной железы (группа 1) выявлены низконормальные значения свободного Т4 ( $12,53 \pm 0,89$  пмоль/мл). У больных туберкулезом с патологией щитовидной железы (группа 2) этот показатель опустился до пограничного значения и составил  $11,12 \pm 0,80$  пмоль/мл. При сравнении средних значений свободного тироксина в группах обнаружено достоверное снижение его уровня в группе больных с патологией щитовидной железы (Табл. 5).

Уровень содержания тиреотропного гормона в системном кровотоке в группе больных с нормальной эхоструктурой щитовидной железы находился в пределах физиологической нормы  $1,29 \pm 0,14$  мМЕ/мл. Уровень ТТГ в группе больных с патологией эхоструктуры щитовидной железы достоверно повышался по сравнению с группой 1 (Табл. 5) и составил  $2,77 \pm 1,2$  мМЕ/мл. В настоящее время в современной тиреологии ведется дискуссия о нормативах тиреотропного гормона. Причем, основные обсуждения связаны с верхней границей нормы ТТГ [3]. Последние рекомендации Национальной академии клинической биохимии США предлагают сузить диапазон нормы для уровня ТТГ от 0,4 до 2,5 мМЕ/л [7]. Основанием для этого послужили результаты исследования NHANES-111, которые показали, что при обследовании 13 344 лиц не более, чем у 5% йодообеспеченного района

уровень ТТГ превышает 2,5 мМЕ/л [6]. В европейском исследовании SHIP уровень ТТГ также составил 2,12 мМЕ/мл у 95% из 1488 обследованных лиц [1]. По данным Викгемского исследования в группе лиц с уровнем ТТГ выше 2 мЕД/мл [3,12,13] чаще диагностируется манифестный гипотиреоз. Таким образом, «нормально» высокий уровень ТТГ отражает наиболее раннюю по срокам возникновения и наиболее легкую по степени тяжести тиреоидную недостаточность [11]. Принимая во внимание эти данные, уровень ТТГ в группе 2 можно считать маркером минимальной тиреоидной патологии для больных туберкулезом с измененной эхоструктурой щитовидной железы.

При оценке уровней содержания антител к тиреоглобулину и к тиреопероксидазе мы столкнулись с большими колебаниями значений этих показателей. Тем не менее, среднее значение уровня содержания антител к тиреоглобулину увеличилось в 3,5 раза, а среднее значение уровня содержания антител к тиреопероксидазе увеличилось в 6 раз в группе больных с патологией щитовидной железы по сравнению с группой сравнения. Эти данные в сочетании с изменением эхоструктуры щитовидной железы позволяют предположить наличие признаков аутоиммунного процесса в щитовидной железе у больных группы 2.

Таблица 5.

Показатели тиреоидного профиля у больных ВДТБ в зависимости от эхоструктуры щитовидной железы

Группы больных	Т4св. (пмоль/л)	ТТГ (мкМЕ/мл)	Ат к ТГ (Ед/мл)	Ат к ТПО (Ед/мл)
Группа 1 (ВДТБ) (n=23)	12,53 ± 0,89	1,29 ± 0,14	12,37 ± 12,78	2,87 ± 0,82
Группа 2				

(ВДТБ+ТП) (n=27)	11,12 ± 0,80*	2,77 ± 1,20*	42,64 ± 42,72	16,88 ± 16,39
---------------------	---------------	--------------	---------------	---------------

Примечание: \* P < 0,05

Минимальная дисфункция щитовидной железы у данной группы больных не является адаптационным процессом, а представляет собой патологическое состояние тиреоидного обмена, приводящее в дальнейшем к прогрессирующему снижению функциональной активности щитовидной железы [2,5,9].

При сравнительной оценке тяжести клинических проявлений (Табл. 6) установлено более тяжелое течение туберкулезного процесса у лиц с патологическими изменениями экоструктуры щитовидной железы, в основном, за счет большей выраженности синдрома интоксикации и распространенности легочного поражения.

Таблица 6.

Бальная оценка тяжести клинического течения ВДТБ в зависимости от тиреоидной патологии

Клинические критерии	Группа 1 (n=23)	Группа 2 (n=27)	p
Рентгенологическая картина	2,09 ± 0,83	5,97 ± 0,76	<0,05
Бронхолегочный синдром	7,29 ± 1,53	7,59 ± 1,95	>0,05
Интоксикация	2,89 ± 0,95	5,58 ± 1,03	<0,05
Массивность	2,99 ± 0,34	3,27 ± 1,76	>0,05



бактериовыделения			
Суммарная оценка тяжести клинических проявлений	16,62 ± 3,36	22,27 ± 4,61	<0,05

При сравнительной оценке тяжести клинических проявлений (Табл. 6) установлено более тяжелое течение туберкулезного процесса у лиц с патологическими изменениями эхоструктуры щитовидной железы, в основном, за счет большей выраженности синдрома интоксикации и распространенности легочного поражения.

В интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии все больные получали стандартную 5-компонентную химиотерапию (120 доз) по категории 1. При получении положительного мазка мокроты после проведения этого курса интенсивная фаза продлевалась.

При сравнительном анализе эффективности лечения больных с ВДТБ (Табл. 7) установлено, что патология щитовидной железы неблагоприятно влияет на исходы лечения. К концу интенсивной фазы химиотерапии в группе с тиреоидной патологией наблюдалось на 12,5 % меньше больных с исчезновением клинической манифестации по сравнению с группой без патологии щитовидной железы. Средний срок исчезновения клинических симптомов был на 0,5 мес. больше в группе с тиреоидной патологией по сравнению с группой без патологии щитовидной железы. Количество больных с абациллированием мокроты к концу интенсивной фазы лечения в группе с тиреоидной патологией было на 11,64 % больше, чем в группе без патологии щитовидной железы. Средний срок прекращения бактериовыделения был на 0,5 месяцев больше, чем в группе сравнения.

Таблица 7.

Оценка эффективности лечения больных ВДТБ в конце интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии

Группы больных	Исчезновение клинических симптомов			Прекращение бактериовыделения		
	Количество больных		Срок (мес.)	Количество больных		Срок (мес.)
	Абс.	%		Абс.	%	
Группа 1 (ВДТБ)  n = 23	19	79,16	1,71 ± 0,08	18	75,00	2,58 ± 0,08
Группа 2 (ВДТБ+ТП)  n = 27	18	66,66	2,20 ± 0,14*	17	63,37	3,11 ± 0,15*

\* Примечание: межгрупповое значение достоверно отличается,  $P < 0,05$

В группе без тиреоидной патологии заживление деструкций в конце фазы интенсивной химиотерапии наступило у 9 больных, что на 14,44 % выше при сравнении с группой патологии щитовидной железы, в которой к концу фазы интенсивной терапии деструкции зажили у 6 больных. Средний срок заживления деструкций в группе наблюдения был на 0,43 месяцев больше в сравнении с контрольной группой. (Табл. 8).

Таблица 8

Оценка заживления деструкций к концу фазы интенсивной химиотерапии

Группы больных	Заживление деструкций		
	Количество больных		Срок (мес.)
	Абс.	%	
Группа 1 (ВДТБ)  n = 23	9	37,50	3,81 ± 0,44

Группа 2 (ВДТБ+ТП)  n = 27	6	23,06	4,24 ± 0,20*

\* Примечание: межгрупповое значение достоверно отличается,  $P < 0,05$

Полученные данные демонстрируют негативное влияние патологии щитовидной железы на тяжесть течения и результаты лечения деструктивных форм впервые диагностированного туберкулеза легких. Результаты сопоставимы с результатами других исследователей [11] и обосновывают необходимость своевременного выявления тиреоидной патологии щитовидной железы и ее коррекции для повышения эффективности противотуберкулезной химиотерапии больных с ВДТБ.

Выводы:

1. У 54 % больных с деструктивными формами ВДТБ установлена тиреоидная патология, что проявляется изменением эхоструктуры щитовидной железы, субклиническим (биохимическим) гипотиреозом и признаками аутоиммунного тиреоидита.
2. Тиреоидная патология у больных ВДТБ легких негативно влияет на эффективность противотуберкулезной химиотерапии, продлевая сроки исчезновения клинических симптомов, прекращения бактериовыделения и заживления деструкций.
3. Полученные результаты обосновывает проведение своевременного скрининга тиреоидной патологии у больных туберкулезом для ее коррекции и повышения эффективности противотуберкулезной химиотерапии.

## Список литературы:

1. Нумганова, Л.Б. О референтных значениях тиреотропного гормона [Текст] / Л.Б.Нумганова, Т.Р.Чжен, Р.Б.Абдазова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – Т.23, № 5. – С.141-144.
2. Biondi, B. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction [Text] / B.Biondi, D.S. Cooper // Endocrine Reviews. – 2008 – V.29 (1). – P. 76-131.
3. Brabant,G. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? [Text] / G. Brabant, P.Beck-Peccoz, B. Jarzab et al. // Eur. J. of Endocrinol. – 2006 – V.154. – P. 633-637.
4. Frick, L.R. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumour progression [Text] / L.R. Frick, M. Rapanelli, U.A. Bussman, A.J. Kleche et al. // Biol. Psychiatry. – 2009. – V.65 (11) – P. 935-942.
5. Gharib, H. Subclinical thyroid dysfunctions: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists. The American Thyroid Association and Endocrine Society [Text] / H.Gharib, R.M.Turtle, H.L. Baskin et al. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2005 – V.90 (1) – P.581-585.
6. Hamilton, T.E. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasound evidence of thyroid disease; implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism [Text] / T.E. Hamilton, S. Davis, L. Onstad, K.J. Rjpecky // J.Clin. Endocrinol. Metabol. – 2002 – V.87 – P. 489-499.
7. Hollowell, J.G. 2002 serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination (NHANES 111) [Text] / J.G. Hollowell, N.W.Staehling, W.D. Flanders et al. // J.Clin. Endocrinol. Metabol. – 2002 – V.87 – P. 489-499.
8. Hodkinson, C.F. Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55-77 years [Text] / C.F.

Hodkinson, E.E.A. Simpson, J.H. Beattie et al. // J. Endocrinol. – 2009. – V.202. – P.55-63.

9. Howlett, D.C. Sonographic assessment of the thyroid gland – a Pictorial Review [Text] / D.C. Howlett // Ultrasound. – 2008 – V.16. – P. 36-42.

10. Mahuad, C. Impaired immune responses in tuberculosis patients are related to weight loss that coexists with immunoendocrine imbalance [Text] / C. Mahuad, V. Bozza, S.M. Pezzotto, M.L. Bay, H. Besedovsky, A. del Rey, O. Botasso // Clin. Exp. Immunol. – 2007. – V.14 (3-4). – P. 193-199.

11. Waise, A. The upper limit of the reference range for thyroid-stimulating hormone should not be confused with a cut-off to define subclinical hypothyroidism [Text] / A. Waise, H.C. Price // Ann. Clin. Biochemistry. – 2009 – V.46. – P. 93-98.

12. Zophel, K. Should we really determine a reference population for the definition of thyroid-stimulating hormone reference interval? [Text] / K.Zophel, G.Wunderlich, J. Kozerke // Clin. Chemistry. – 2006 – V.52 – P.329-330.

13.Zosin, I. The Importance of Screening of Thyroid Dysfunctions [Text] / I. Zosin // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – Т.19, № 1. – С. 33-45.

**Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железы. С.Л.Матвеева. Резюме:**  
У 50 больных впервые диагностированным туберкулезом легких изучена эхоструктура и функция щитовидной железы. У 54 % обследованных лиц установлена тиреоидная патология. Клинические проявления туберкулеза, оцененные в бальной системе, были более тяжелыми у больных с патологией

щитовидной железы. Темпы исчезновения симптомов интоксикации, абацеллирования мокроты и заживления деструкций к концу интенсивной фазы химиотерапии достоверно выше в группе больных с неизменной эхоструктурой и функцией щитовидной железы. Результаты обращают внимание на необходимость скрининга тиреоидной патологии у больных туберкулезом.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, щитовидная железа, исходы противотуберкулезной химиотерапии

**Клінічна характеристика та наслідки хіміотерапії туберкульозу легень у осіб з патологією щитовидної залози. С.Л.Матвєєва. Резюме:** У 50 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень вивчена ехоструктура та функція щитовидної залози. У 54 % обстежених осіб встановлена тиреоїдна патологія. Клінічні прояви туберкульозу, оцінені в бальній системі, були більш важкими у хворих з патологією щитовидної залози. Темпи зникнення симптомів інтоксикації, абацеліровання мокроти та загоєння деструкцій у кінці інтенсивної фази хіміотерапії достовірно вище в групі хворих з незміною ехоструктурою та функцією щитовидної залози. Результати звертають увагу на необхідність скринингу тиреоїдної патології у хворих на туберкульоз.

**Ключові слова:** туберкульоз легень, щитовидна залоза, наслідки протитуберкульозної хіміотерапії

**Clinical characteristics and chemotherapy response in pulmonary tuberculosis patients with thyroid pathology. S.L.Matveyeva. Summary:** In 50 patients with new case of pulmonary tuberculosis echostructure and function of thyroid were examined. In 54 per cent of examined persons thyroid pathology was diagnosed. Clinical signs of tuberculosis estimated in ball system were more severe in patients with thyroid pathology. The rates of intoxicative symptoms disappearance, bacilli excretion stopping and cavitation healing at the end of

chemotherapy intensive phase significantly higher in patients with unchanged echostructure and function of thyroid. The results pay attention at the necessity thyroid pathology screening in tuberculous patients.

**Key words: pulmonary tuberculosis, thyroid, antituberculosis chemotherapy response.**