

УДК: 616.71/.72-002.5-085.357.441

Динамика гипофизарно-тиреоидного и цитокинового профилей в процессе химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких.

С.Л.МАТВЕЕВА

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Резюме: У 50 больных впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких до начала лечения исследована ультразвуковая эхоструктура щитовидной железы, в системном кровотоке определены уровни свободного тироксина, тиреотропного гормона гипофиза, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе; интерлейкинов-2, 4,6, фактора некроза опухолей- α , интерферона- γ . В конце интенсивной фазы химиотерапии проведено повторное исследование показателей. Патология щитовидной железы диагностирована у 54% больных. Тиреопатии у больных туберкулезом сопровождаются признаками аутоиммунного тиреоидита, субклинического гипотиреоза и ослаблением цитокинового ответа на туберкулезную инфекцию.

Ключевые слова: туберкулез легких, щитовидная железа, иммунитет, цитокины.

Расстройства тиреоидной функции часто описывались у больных туберкулезом как в виде тиреотоксикоза, так и гипотиреоза [15]. У 92% обследованных больных туберкулезом установлен патологический эутиреоидный синдром [7]. Однако, точный механизм, ответственный за нарушение уровней тиреоидных гормонов при нетиреоидных заболеваниях неизвестен.

Туберкулез, являясь иммунодефицитным интерлейкинзависимым заболеванием, сопровождается выраженными изменениями в цитокиновой сети. Как показано в клинических испытаниях, регуляция лимфоидной активности и продукции цитокинов у здоровых людей может осуществляться с помощью тиреоидных гормонов [12]. Подтверждением этого служит угнетение пролиферации Т- и В- лимфоцитов у гипотиреоидных мышей. При восстановлении эутиреоза тироксином восстанавливается пролиферация Т- и В-лимфоцитов [8].

Целью настоящего исследования является изучение взаимосвязей эндокринной и иммунной систем в формировании иммунного ответа на туберкулезную инфекцию. Для этого

предпринято сравнительное изучение гипофизарно-тиреоидного и цитокинового профилей у больных туберкулезом легких в процессе противотуберкулезной химиотерапии.

Материалы и методы: В исследование включено 50 больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких.

До начала лечения и в конце фазы интенсивной химиотерапии больным проведено 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 ЗАО «АЛКОР БИО» (Санкт-Петербург, Россия) на спектрофотометре Tecan Sunrise (Австрия) определены уровни содержания свободного тироксина (св.Т4), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО). В эти же сроки всем больным проводилось исследование цитокинов, наиболее активно принимающих участие в формировании реакций клеточного иммунитета в условиях туберкулезной инфекции: фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α), интерферон-гамма (ИНФ- γ), интерлейкины (ИЛ)- 2,4,6 (ИЛ-, ИЛ-4, ИЛ-6). Исследования проводились иммуноферментативным методом с помощью наборов «Vector Best» (Россия). 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. 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 крупной зернистости ее структуры, гипо- и мозаичной 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 у

больных туберкулезом. Даже начальные стадии эутиреоидного увеличения щитовидной железы 1-2 степени отождествляются с дисфункцией щитовидной железы [4,12]. В соответствии с результатами предварительного скрининга тиреоидной патологии больные были разделены на две группы. Группу 1 составили больные ВДТБ с нормальной эхоструктурой щитовидной железы (контрольная группа). В группу 2 включены больные ВДТБ с тиреоидной патологией (группа сравнения или ВДТБ + ТП).

Таблица 1

Динамика тиреоидного и цитокинового профилей в процессе лечения больных туберкулезом легких в зависимости от присутствия тиреопатии

Показатели гормонального и цитокинового профилей	Группа 1 (ВДТБ) до начала лечения(n=23)	Группа 1 (ВДТБ) в конце интенсивной фазы (n=19)	Группа 2 (ВДТБ+ТП) до начала лечения(n=27)	Группа 2 (ВДТБ+ТП) в конце интенсивной фазы (n=18)
Т4св. (пмоль/л)	12,37 ± 0,89	9,43±0,83	11,12 ± 0,80*	7,31± 0,30*
ТТГ (мкМЕ/мл)	1,29 ± 0,14	1,54±0,24	2,77 ± 1,20*	2,50±0,03
Ат к ТГ (Ед/мл)	12,37 ± 12,78	15,54±0,83	16,88 ± 6,39	21,42±0,15*
Ат к ТПО (Ед/мл)	2,87 ± 0,82	2,66±0,77	42,64 ± 2,72	53,87± 16,39*
ФНО-α	60,84±25,01	64,73±22,21	30,77±16,77*	43,12 ±15,89*
ИНФ-γ	3,74±2,45	2,25±2,15	1,22±0,81	2,16±0,91
ИЛ-2	7,08±1,97	9,92±2,79	4,88±1,05*	4,68±2,12*
ИЛ-4	0,002±0,003	0,76±0,021	0,030±0,027*	0,650±0,019*
ИЛ-6	51,87±33,54	25,61±12,36	16,98±11,81*	23,00±14,76

Примечание: * Разница при сравнении показателей между группами достоверна ($P < 0,05$). Гендерно-возрастной состав больных обеих групп был приблизительно эквивалентен.

У больных с нормальной структурой щитовидной железы (группа 1) выявлены низконормальные значения свободного Т4 в то время как у больных с патологией щитовидной железы этот показатель был достоверно более низким (Табл. 1). Уровень содержания ТТГ у больных группы 1 находился в пределах физиологической нормы, а в группе 2 у больных с патологией щитовидной железы был достоверно выше по сравнению с группой 1. Последние рекомендации ряда исследователей [9] предлагают сузить диапазон нормы для уровня ТТГ от 0,4 до 2,5 мМЕ/л, т.к. при обследовании 13 344 лиц йодообеспеченного района не более чем у 5% из них уровень ТТГ превышает 2,5 мМЕ/л [7]. 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, [6,11,16-18] чаще диагностируется манифестный гипотиреоз. Таким образом, «нормально» высокий уровень ТТГ отражает наиболее раннюю по срокам возникновения и наиболее легкую по степени тяжести тиреоидную недостаточность [10]. Поэтому уровень ТТГ в группе 2 расценен как маркер субклинического гипотиреоза. Среднее значение уровня содержания антител к тиреоглобулину в группе больных с патологией щитовидной железы было в 3,5 раза выше, а среднее значение уровня содержания антител к тиреопероксидазе в 6 раз выше по сравнению с группой больных без тиреопатий. Эти данные в сочетании с изменением экоструктуры щитовидной железы позволяют предположить наличие признаков аутоиммунного процесса в щитовидной железе у больных группы 2.

При изучении цитокинового профиля в группах больных ВДТБ установлено весьма значительное по сравнению с референтными значениями ($0,53 \pm 0,81$ пг/мл) повышение уровней ФНО- α (в 120 раз в группе 1 без тиреопатий и 60 раз в группе 2 с тиреопатиями). Также установлено возрастание уровня ИЛ-6 с $2,05 \pm 0,59$ пг/мл (референтные значения) до $51,87 \pm 33,54$ пг/мл в группе 1 и до $51,87 \pm 33,54$ пг/мл в группе 2. Повышение уровня содержания ФНО- α характерно для больных прогрессирующим туберкулезом и является важным фактором, обеспечивающим специфический клеточный иммунитет, формирование туберкулезной гранулемы, блокирование микобактериальной диссеминации. У больных ВДТБ с

нарушенным тиреоидным статусом уровень ФНО- α вдвое ниже значений этого показателя у больных с нормальным тиреоидным статусом, что указывает на недостаточность активности формирования реакций клеточного иммунитета. Уровень ИНФ- γ оставался в пределах допустимых значений у больных обеих групп. Однако, концентрация ИНФ- γ в 2,5 раза была ниже в группе ВДТБ с патологией ЩЖ при сравнении с группой ВДТБ с нормальным тиреоидным статусом. Содержание ИНФ- γ умеренно увеличено в сравнении с нормой здоровых людей ($2,03 \pm 0,81$ пг/мл) в группе 1 и снижено в группе 2. Сведения о тироксине как о потенциальном индукторе ИНФ- γ [12] и более низкие значения уровня Т4 у больных в группе 2 предполагают взаимосвязь продукции ИНФ- γ с уровнем тироксина в системном кровотоке у больных ВДТБ. Уровень ИЛ-2 в сравнении с референтной нормой здоровых людей ($0,80 \pm 1,59$ пг/мл) умеренно повысился в группе 1 и уменьшился в 2,5 раза у лиц с патологией щитовидной железы по сравнению с ВДТБ с нормальным тиреоидным статусом. Уровень ИЛ-4 у больных с ВДТБ без патологии щитовидной железы практически не изменился по сравнению с нормой ($0,001 \pm 0,001$ пг/мл) и оказался в 30 раз выше у больных с ВДТБ и тиреопатиями, что является неблагоприятным событием для формирования иммунного ответа на туберкулезную инфекцию. Установлено возрастание уровня ИЛ-6 у больных ВДТБ в группе 1 и его снижение в 2,5 у больных с ВДТБ в группе 2, что подтверждает факт повышения сывороточного уровня ИЛ-6 у больных активным туберкулезом [14] как проявления защитной реакции на туберкулезную инфекцию.

Таким образом, при сравнительном изучении цитокинового профиля в группах 1 и 2 больных с ВДТБ у лиц с тиреоидной патологией установлен более низкий уровень значений всех исследуемых цитокинов по сравнению с лицами без тиреоидной патологии. 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. В конце фазы интенсивной терапии отмечалось умеренное достоверное снижение уровня свободного тироксина в обеих группах с более выраженным снижением этого показателя в группе больных с тиреопатиями. В предыдущих исследованиях установлено снижение уровня свободного тироксина через 3 месяца от начала противотуберкулезной терапии в смешанной популяции больных без деления их на группы по признаку наличия тиреопатии [2]. Уровень тиреотропного

гормона гипофиза практически не изменился на фоне лечения у больных без тиреопатий, но достоверно вырос к концу фазы интенсивного лечения у больных туберкулезом с тиреопатиями. Уровни антител как к тиреоглобулину, так и к тиреопероксидазе оставались без выраженных изменений у больных без патологии щитовидной железы и повысились на фоне химиотерапии у больных с тиреопатиями по сравнению с исходными уровнями и, особенно (более, чем в 20 раз), по сравнению с больными без тиреопатий (Табл. 1).

Динамика показателей цитокинового профиля больных ВДТБ на фоне фазы интенсивного лечения представлена в таблице 1. К наиболее значимым изменениям следует отнести уменьшение уровня ФНО- α вдвое в группе больных без тиреопатий. В группе больных с тиреопатиями также отмечается снижение уровня в системном кровотоке ФНО- α , однако, этот показатель достоверно ниже по сравнению с группой сравнения. Уровень ИЛ-2 несколько повысился на фоне лечения в группе 1 и остался практически неизменным и достоверно более низким в группе больных с тиреопатиями. Уровень ИНФ- γ , существенно не изменяясь в процессе лечения, оставался ниже в группе с патологией щитовидной железы. В конце фазы интенсивного лечения отмечается повышение уровня ИЛ-4 без достоверной разницы между группами. Уровень ИЛ-6 значительно снизился на фоне лечения в группе с неизменной щитовидной железой и, наоборот, вырос в группе больных с тиреопатиями (Табл. 1).

Представленные результаты отражают слабость цитокиновых реакций на туберкулезную инфекцию в группе больных тиреопатиями и указывают на возможность регуляции тиреоидными гормонами цитокинового ответа организма на туберкулезную инфекцию. Эти данные согласуются с полученными ранее выводами о негативном влиянии патологии щитовидной железы на тяжесть течения [3] и исходы химиотерапии [4] деструктивных форм впервые диагностированного туберкулеза легких. Полученные результаты сопоставимы с результатами других исследователей [12] и обосновывают необходимость своевременного скрининга тиреоидной патологии у больных туберкулезом. При измерении уровней общего трийодтиронина и тироксина и маркеров иммунного статуса у здоровых людей концентрации тиреоидных гормонов ассоциировались с маркерами воспаления, экспрессией ИЛ-6 активированными моноцитами и рецепторами CD+T-лимфоцитов [9]. Эти данные, а также наши результаты доказывают факт регуляции тиреоидными гормонами цитокиновой продукции. В то

же время в сами цитокины ФНО- α и ИЛ-6 рассматриваются как медиаторы низких уровней тиреоидных гормонов [157].

Таким образом, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось и цитокиновую сеть можно рассматривать как взаимозависимые системы, участвующие в формировании противотуберкулезного иммунитета.

Выводы: 1. Исследованием установлено наличие тиреопатий у 54 % больных с деструктивными формами ВДТБ, которые характеризуются изменением объема и экоструктуры щитовидной железы, субклиническим (биохимическим) гипотиреозом и признаками аутоиммунного тиреоидита.

2. Тиреопатии и субклинический гипотиреоз у больных туберкулезом сопровождаются ослаблением цитокинового ответа на туберкулезную инфекцию, что является неблагоприятным для течения и исходов заболевания.

3. Полученные результаты обосновывает проведение своевременного скрининга тиреоидной патологии у больных туберкулезом и ее мониторинга в течение противотуберкулезной химиотерапии.

Список литературы:

1. Нумганова Л.Б., Т.Р.Чжен, Р.Б.Абдазова О референтных значениях тиреотропного гормона / Л.Б.Нумганова // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – Т.23, № 5. – С.141-144.
2. Матвеева С.Л. Влияние противотуберкулезной химиотерапии на функциональное состояние щитовидной железы / С.Л. Матвеева // Сучасні аспекти військової медицини: зб. Наук. праць Головного військового клінічного госпіталю МО України, - К.: «Гордон», 2010. - В.16. – С.264-270
3. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железы / С.Л.Матвеева // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2002. - №2(05). – С.7-10.
4. Черенько С.А., Матвеева С.Л. Корреляции между клиническим течением туберкулеза легких, функцией щитовидной железы и некоторыми цитокинами / С.А. Черенько, С.Л. Матвеева // Український пульмонологічний журнал. – 2011. - №2. – С.35-38.

5. Biondi B. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction / B.Biondi, D.S. Cooper // *Endocrine Reviews*. – 2008 – V.29 (1). – P. 76-131.
6. Brabant G. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? / G. Brabant, P.Beck-Peccoz, B. Jarzab et al. // *Eur. J. of Endocrinol.* – 2006 – V.154. – P. 633-637.
7. Chow C.C., Mak T.W., Chan, Cockam C.S. Euthyroid sick syndrome in pulmonary tuberculosis before and after treatment // *Ann. Clin. Biochim.* – 1993. – 32. – 385-391.
8. Frick, L.R. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumour progression / L.R. Frick, M. Rapanelli, U.A. Bussman, A.J. Kleche et al. // *Biol. Psychiatry*. – 2009. – V.65 (11) – P. 935-942.
9. Gharib, H. Subclinical thyroid dysfunctions: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists. The American Thyroid Association and Endocrine Society / H.Gharib, R.M.Turtle, H.L. Baskin et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2005 – V.90 (1) – P.581-585.
10. 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 / T.E. Hamilton, S. Davis, L. Onstad, K.J. Rjpecky // *J.Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2002 – V.87 – P. 489-499.
11. Hollowell J.G. 2002 serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination (NHANES 111) / J.G. Hollowell, N.W.Staehling, W.D. Flanders et al. // *J.Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2002 – V.87 – P. 489-499.
12. Hodkinson C.F. Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55-77 years / C.F. Hodkinson, E.E.A. Simpson, J.H. Beattie et al. // *J. Endocrinol.* – 2009. – V.202. – P.55-63.
13. Howlett D.C. Sonographic assessment of the thyroid gland – a Pictorial Review / D.C. Howlett // *Ultrasound*. – 2008 – V.16. – P. 36-42.
14. Mahuad C. Impaired immune responses in tuberculosis patients are related to weight loss that coexists with immunoendocrine imbalance / 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
15. Post F.A., Soule S.G., Willcox P.A., Lewitt N.S. The spectrum of endocrine dysfunction in active pulmonary tuberculosis / F.A. Post // *Clin. Endocrinol. Oxf.* –1994. –V.40. – P.367-371.

16. 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 / A. Waise H.C. Price // *Ann. Clin. Biochemistry.* – 2009 – V.46. – P. 93-98.
17. Zophel K. Should we really determine a reference population for the definition of thyroid-stimulating hormone reference interval? / K.Zophel, G.Wunderlich, J. Kozerke // *Clin. Chemistry.* – 2006 – V.52 – P.329-330.
18. Zosin I. The Importance of Screening of Thyroid Dysfunctions / I. Zosin // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2009. – Т.19, № 1. – С. 33-45.

Резюме: У 50 хворих на вперше діагностований деструктивній туберкульоз легень вивчано гіпофзарно-тиреоїдна функція та цитокіновий профіль. До початку лікування проведено дослідження ехоструктури щитовидної залози методом ультразвукової візуалізації, в системної кровотечі визначені рівні вільного тироксину, тиреотропного гормону гіпофізу, антитіл до тиреоглобуліну, тиреопероксидазі; інтерлейкинов-2, 4,6, фактору некрозупухлин-альфа, інтерферону- гамма. У кінці фази інтенсивної хіміотерапії дослідження показників повторено.Тиреопатії діагностовані в 54% хворих.Тиреопатії в хворих на туберкульоз легень супроводжуються ознаками автоімунного тиреоїдиту, субклінічного гіпотиреозу та послабленням цитокінової відповіді на туберкульозну інфекцію.

Ключові слова: туберкульоз легень, щитоподібна залоза, імунітет, цитокіни.

Summary: In 50 patients suffering from new cases of destructive pulmonary tuberculosis thyroid stimulating function and cytokines profile were studied. Before treatment starting ultrasound investigation of thyroid echostructure was made and serum concentration of free thyroxine, thyroid stimulating hormone, thyreoglobulin and thyroid peroxidase antibodies, as well as tumor necrosis factor, interferon-gamma and interleukins-2, -4, -6. Investigations were repeated at the end of intensive phase of chemotherapy. The abnormality of thyroid gland echostructure was diagnosed in 54% cases. Thyroid pathology was associated with autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism and depressed cytokines response.

Key words: pulmonary tuberculosis, thyroid, immunity, cytokines