

УДК: 616.71/.72-002.5-085.357.441

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Л.Матвеева

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков,
Украина

Summary: In 30 patients with new cases of pulmonary cavitory tuberculosis the structure of thyroid was studied by ultrasound visualization method and thyroid function criteria like thyroxin, thyrotropin and antibodies to thyroglobulin and thyreoperoxidase were defined before and after initial phase of antituberculous chemotherapy. Thyroid function reducing under antituberculous chemotherapy was diagnosed. Monitoring and thyroid function correction during tuberculous patient's therapy is suggested.

Key words: tuberculosis, thyroid, immunity

Резюме: У 30 больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких изучена экоструктура щитовидной железы методом ультразвуковой визуализации, а также показатели функционального состояния щитовидной железы: уровни тироксина, тиреотропного гормона гипофиза и антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе до и после завершения начальной фазы противотуберкулезной химиотерапии. Установлено снижение функции щитовидной железы под влиянием противотуберкулезной полихимиотерапии. Предложен мониторинг и коррекция функции щитовидной железы в процессе лечения больных туберкулезом.

Ключевые слова: туберкулез, щитовидная железа, иммунитет

Резюме: У 30 хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень вивчена екоструктура щитовидної залози методом ультразвукової візуалізації, а також показники функціонального стану щитовидної залози: рівні тироксину, тиреотропного гормону гіпофізу та антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази до та після завершення початкової фази протитуберкульозної хіміотерапії. Встановлено зниження функції щитовидної залози під впливом протитуберкульозної поліхіміотерапії. Запропоновано моніторинг та корекція функції щитовидної залози в процесі лікування хворих на туберкульоз.

Ключові слова: туберкульоз, щитовидна залоза, імунітет

Ухудшение клинической структуры заболеваемости туберкулезом с ростом его мультирезистентных форм, снижение возможностей противотуберкулезной химиотерапии, характерные для современной эпидемиологической обстановки в Украине [1], делают актуальными поиски новых подходов к патогенетической терапии больных туберкулезом. Одним

из таких подходов является изучение и коррекция функции щитовидной железы, играющей уникальную роль в создании противотуберкулезного иммунитета [2,3,4].

Учитывая масштабность стрессовых воздействий на щитовидную железу в условиях неблагоприятной экологической обстановки и социально-экономического спада, а также модулирующее влияние гормонов щитовидной железы на формирование иммунитета и развития воспаления [5], можно полагать, что фоновое состояние щитовидной железы отражается на клинических характеристиках и эффективности лечения современного туберкулеза.

Данные о функциональном состоянии щитовидной железы у больных туберкулезом [6], а также о влиянии противотуберкулезной химиотерапии на функцию щитовидной железы немногочисленны и противоречивы [7]. Не уточнена реакция щитовидной железы на длительную полихимиотерапию, особенно у лиц с преморбидной дисфункцией щитовидной железы.

Цель исследования.

Учитывая изложенное выше, предпринято изучение функционального состояния щитовидной железы у больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких до начала и в конце интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии.

Материалы и методы исследования

Функциональное состояние щитовидной железы оценивалось по результатам исследования эхоструктуры щитовидной железы и определения уровней в сыворотке крови свободного тироксина (Т4) и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ). Эти показатели были выбраны в соответствии с современными общепринятыми стандартами скрининга для выявления субклинических нарушений функции щитовидной железы [8,9]. Кроме того, проводилось определение антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

Эхоструктура щитовидной железы визуализировалась с помощью диагностического ультразвукового аппарата SSF-240A производства Toshiba Medical Systems.

Свободный тироксин и тиреотропный гормон, а также антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе определялись иммуноферментативным методом с помощью наборов производства ЗАТ «АЛКОР БИО» (Санкт-Петербург, Россия) «Тироид ИФА-свободный Т4», «Тироид ИФА-ТТГ-1», «Тироид ИФА-атТГ-1» и «Тироид ИФА-атТПО» соответственно на спектрофотометре Tecan Sunrise (Австрия).

Показатели функционального состояния щитовидной железы измерялись до начала противотуберкулезной терапии и при завершении фазы интенсивной терапии, в среднем, через 3 месяца.

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 исследования

Всего обследовано 30 больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких, лечившихся в стационаре Харьковского областного противотуберкулезного диспансера № 1 в 2010 г. Исследуемые больные были в возрасте от 20 до 60 лет; средний возраст составил 34,37 лет. Среди больных было 22 мужчин, средний возраст которых составил –35,27 лет и 8 женщин, средний возраст которых составил – 31,88 лет.

Среди обследуемых лиц преобладали больные с инфильтративным туберкулезом легких – 25 человек (83,33%); 3 больных страдали казеозной пневмонией (10%); 1 – диссеминированным туберкулезом легких (3,33%) и 1 – фиброзно-кавернозным туберкулезом (3,33%). У 3 (10%) больных легочный туберкулезный процесс осложнялся односторонним экссудативным туберкулезным плевритом. У 2 (6,66%) больных отмечалось кровохарканье. Изменения в легких были выявлены при профилактическом осмотре у 9 больных, у остальных больных туберкулезный процесс был выявлен при обращении в связи с ухудшением самочувствия. Выраженный синдром интоксикации отмечался у 19 (63,33%) больных, у остальных 11 (36,66%) больных проявления интоксикации были выражены умеренно. Бронхо-легочно-плевральный синдром сопровождал течение болезни у всех больных с выраженным его проявлением более чем у половины больных.

У всех больных определялись деструкции в легких и бактериовыделение. Лекарственная резистентность отмечалась у 10 больных (30%). Причем, у 7 больных определялась устойчивость к трем препаратам 1 ряда (у 6 – к изониазиду, рифампицину и стрептомицину и у 1 – к изониазиду, стрептомицину и пиперазину), у 2 больных определялась устойчивость к двум препаратам: у 1 – к изониазиду и стрептомицину и у 1 – к изониазиду. У двух больных определялась устойчивость к препаратам 1 и 11 ряда, из них у одного отмечалась широкая резистентность.

Противотуберкулезная терапия проводилась согласно протоколам стандартов лечения, принятым в Украине. Все больные в начале лечения получали полихимиотерапию 5 препаратами 1 ряда. По получению результатов теста лекарственной резистентности в режим химиотерапии вносились соответствующие коррективы.

При изучении ультразвуковых сонограмм у 16 больных (53,33%) выявлена патология щитовидной железы. Из них у 7 больных (23,33%) обнаружена гипоплазия щитовидной железы; у 9 (30,00%) – гиперплазия железы; у 4 (13,33%) – признаки диффузной патологии в виде зернистости (мозаичности) ее структуры, содержащей участки нормальной, повышенной и сниженной эхогенности, что характерно для аутоиммунного тиреоидита.

При отсутствии явных клинических признаков дисфункции щитовидной железы, за исключением 1 случая, у больных впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких выявлено достоверное снижение уровня тироксина в сыворотке крови (Табл.1) по сравнению со средним значением референтного уровня этого показателя, допустимого для здоровых лиц. Причем, у 3 больных (10%) показатель Т4 снижался до значений свободного

тироксина, минимально допустимых для здоровых лиц и еще у 3 (10%) уровень Т4 был ниже минимального референтного значения.

При повторном определении уровня свободного тироксина после завершения начальной стадии химиотерапии (90 доз) приблизительно через 3 месяца от начала лечения установлено достоверное снижение этого показателя на 17,93%.

Среднее значение уровня тиреотропного гормона гипофиза до лечения у больных впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких находилось в пределах принятых в настоящее время стандартов референтных значений. По завершению начальной стадии химиотерапии (90 доз) приблизительно через 3 месяца показатель ТТГ с достоверностью возрос на 39,53%, оставаясь в пределах допустимых для здоровых лиц значений (Табл.1). Повышение уровня тиреотропного гормона на фоне противотуберкулезной терапии закономерно сопутствовало одновременному снижению уровня тироксина у больных туберкулезом легких.

Уровень антител к тиреоглобулину у больных туберкулезом до начала противотуберкулезной химиотерапии соответствовал уровню, допустимому для здоровых лиц, достоверно возрастая на 197,25% к концу начальной фазы лечения, оставаясь при этом в пределах референтных значений.

Похожая тенденция прослеживалась при анализе изменений значений уровня антител к тиреопероксидазе, который, оставаясь в пределах допустимых для здоровых лиц значений, достоверно повышался на 139,44% в процессе начальной фазы противотуберкулезной химиотерапии.

Возрастание уровней антител в рамках нормально допустимых значений как к тиреоглобулину, так и к тиреопероксидазе в процессе химиотерапии предполагает возможность постепенного развития патологических аутоиммунных реакций в результате токсического действия противотуберкулезных препаратов на щитовидную железу. У больных туберкулезом с исходной патологической экоструктурой щитовидной железы риск развития аутоиммунного тиреоидита возрастает [10].

Полученные результаты, позволившие выявить патологию структуры щитовидной железы более чем у половины больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких, а также средние низко нормальные значения уровня тироксина в сыворотке этих больных указывают на неблагоприятный преморбидный фон заболевших туберкулезом лиц в виде ослабления функционального состояния щитовидной железы. Развитие субклинического гипотиреоза у больных туберкулезом рассматривается как прогностический показатель возможности летального исхода [11]. Поскольку, известно, что щитовидная железа играет активную позитивную роль в стимуляции цитокиновой регуляции клеточного иммунитета, а туберкулез относится к цитокиновым иммунодефицитам, исходная тироксиновая недостаточность является прогностически неблагоприятной для течения заболевания и эффективности его лечения.

Показатели функции щитовидной железы до и через 3 месяца противотуберкулезной химиотерапии

Показатель	Референтные значения	Исходные значения (n=30)	Через 3 мес. (n=30)	Изменения (%)
Т4св. (пмоль/л)	10,0 – 23,2	12,71 ± 0,98	10,43 ± 0,85 P < 0,05	17,93
ТТГ (мкМЕ/мл)	0,23-5,7	1,29 ± 0,08	1,80 ± 0,04 P < 0,05	39,53
Ат к ТГ (Ед/мл)	Муж. до 100 Жен. <50лет до 100 Жен. >50лет до 150	2,55 ± 1,2	7,58 ± 0,15 P < 0,001	197,25
АТ к ТПО (Ед/мл)	Муж. до 30 Жен. <50лет до 30 Жен. >50лет до 50	1,77 ± 0,8	4,24 ± 0,96 P < 0,001	139,44

Повторное определение показателей функционального состояния щитовидной железы через 3 месяца от начала противотуберкулезной химиотерапии, выявившее достоверное снижение тиреоидной функции, позволяет сделать вывод об угнетающем воздействии противотуберкулезных препаратов на гормональную функцию щитовидной железы больных туберкулезом. Полученные результаты указывают на признаки субклинического гипотиреоза, развивающегося у больных на фоне противотуберкулезной химиотерапии и не способствующего улучшению течения и исходов легочного туберкулеза в процессе лечения. По-видимому, функция щитовидной железы больных туберкулезом нуждается в мониторинге в процессе лечения антимикобактериальными препаратами для ее своевременной коррекции. Таким образом, противотуберкулезная полихимиотерапия терапия при необходимости могла бы быть дополнена препаратами сопровождения в виде синтетических аналогов тиреоидных гормонов.

Мониторинг и коррекция функции щитовидной железы в процессе противотуберкулезной терапии могли бы восстанавливать нормальный тиреоидный статус, что способствовало бы восполнению цитокинового иммунодефицита и повышало эффективность лечения.

Выводы:

1. Более чем у половины больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких отмечается изменение объема щитовидной

- железы (с ее гиперплазией у трети больных и гипоплазией у каждого четвертого), а также признаки аутоиммунного тиреоидита.
2. У больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких отмечается низко нормальные значения уровня тироксина в сыворотке крови.
 3. Противотуберкулезная полихимиотерапия в течение 3 месяцев приводит к достоверному снижению уровня тироксина и повышению уровней тиреотропного гормона гипофиза и антител как к тиреоглобулину, так и к тиреопероксидазе, что указывает на вероятность развития субклинического гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита.
 4. Полученные результаты могут служить обоснованием использования синтетических аналогов гормонов щитовидной железы в качестве препаратов сопровождения противотуберкулезной химиотерапии.
 5. Включение синтетических аналогов гормонов щитовидной железы в адекватной дозировке может предупредить развитие тиреопатий у больных туберкулезом, а также оказывать положительный иммуномодулирующий эффект на течение туберкулезного процесса и способствовать повышению эффективности лечения этих больных.

Литература:

1. Москаленко В.Ф., Петренко В.І, Процюк Р.Г., Донець Д.Г. Туберкульоз – актуальна проблема в Україні. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 1. – С.8-17.
2. Frick L.R., Rapanelli M., Bussman U.A., Kleche A .et al Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumor progression // Biol. Psychiatry. – 2009 [in press].
3. Mahuad C.V., Bozza V.V, Pezzotto S.M. [et al] Impaired immune response in tuberculosis patients are related to weight loss that coexist with an immunoendocrine imbalance // Neuroimmunomodulation. – 2007. – 14. – 193-199.
4. A. del Rey, Mahuad C.V., Bozza V.V.,Boque C., Farroni V.A., Bay M.L. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis // Brain, Behavior and Immunity. – 2007. – 21. – 171-179.
5. Botasso O., Bay M.L., Besedovsky H. [et al] Immunoendocrine alterations during human tuberculosis as en integrated view of disease pathology // Neuroimmunomodulation. – 2009. – 16. – 193-199.
6. Archambeand-Monveroux F., Dejax C., DeBuhan D., Bonnaud F. Hyperthyroidism without elevated levels of thyroxin and triiodothyronine in a patient with pulmonary tuberculosis // South. Med. J. – 1989. – 82. – 907-91.
7. Hill A.R., Schmidt M.F., Schussler G.C. Rapid changes in thyroid function tests upon treatment of tuberculosis // Tuber. Lung. Dis. – 1995. – 76. – 223-229.

8. Gharid H., Turtle R.M., Baskin H.J. et al Subclinical thyroid dysfunction^ a joint statement on management from the American Association of ClinicalEndocrinologists, the American Thyroid Association and the Endocrine Society // J. of Clin. Endocrinol. And Metab. – 2005. – 42 – 181-189.
9. Zosin I. The importance of screen of thyroid dysfunctions // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. № 1(19). – 33-45.
10. Генделека Г.Ф. Аутоиммунный синдром перекреста (overlap-синдром) при заболеваниях щитовидной железы // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2010. – № 2(26). – 117-127.
11. Chow C.C., Mak T.W., Chan, Cockam C.S. Eutheroïd sick syndrome in pulmonary tuberculosis before and after treatment // Ann. Clin. Biochim. – 1993. – 32. – 385-391.