

Влияние селенодефицита на функциональное состояние щитовидной железы и исходы химиотерапии у больных туберкулезом

С.Л. МАТВЕЕВА, Р.Я.АБДУЛЛАЕВ, Филлипова О.Ю., Е.И. ГРЕЧАНИК

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Уникальная роль щитовидной железы в создании противотуберкулезного иммунитета [6,7] обеспечивает актуальность исследований, направленных на изучение и коррекцию ее функции у больных туберкулезом легких. Ранее установлено, что у больных с ограниченными по протяженности формами туберкулеза легких без деструкций уровни тиреоидных гормонов находятся в нормальных пределах, а у больных с распространенными деструктивными туберкулезными поражениями легких отмечаются признаки аутоиммунного тиреоидита с явлениями субклинического гипотиреоза [2]. При микроскопии целлоидин-парафиновых срезов щитовидной железы умерших от хронического деструктивного туберкулеза обнаружено множество больших растянутых застывшим коллоидом фолликул. Отмечены резко выраженные явления гиалиноза и склероза щитовидной железы, а также уплотнение и дегенерация ядер ее эпителия (тиреоцитов). В ряде случаев не наблюдалось вакуолизации коллоида в фолликулах. Такие изменения характерны для значительного угнетения функционального состояния щитовидной железы [3]. Данные ультразвукового сканирования щитовидной железы и гормональных исследований у больных туберкулезом в сочетании с результатами патоморфологических исследований секционного материала указывают на присутствие атрофического варианта аутоиммунного тиреоидита с достоверным ослаблением функции щитовидной железы без явных клинических проявлений гипотиреоза у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких.

Почва и вода в Украине за последние 100-200 лет отличаются низким содержанием селена. В то же время одним из решающих факторов нормального функционирования щитовидной железы является ее достаточное снабжение селеном, который необходим для активации и метаболизма тиреоидных гормонов, элиминации эндогенных и экзогенных гидропероксидаз.

Целью исследования было изучение влияния тиреоидного гомеостаза и уровней содержания селена в крови на состояние иммунитета и исходы противотуберкулезной химиотерапии у больных с деструктивными формами впервые диагностированного туберкулеза. Так как туберкулез относится к интерлейкинзависимым иммунодефицитам с выраженными изменениями в цитокиновой сети, о состоянии противотуберкулезного иммунитета можно судить об изменениях цитокинового профиля.

В исследование включено 60 больных впервые диагностированным туберкулезом легких, лечившихся в стационаре Харьковского противотуберкулезного диспансера №1 в 2010-2012 гг. До начала лечения больным проведено скрининговое ультразвуковое исследование эхоструктуры щитовидной железы, так как среди методов медицинской визуализации, обеспечивающих адекватную анатомо-функциональную характеристику щитовидной железы УЗИ занимает ведущее место и может быть использовано для диагностики нетиреоидных заболеваний щитовидной железы [1]. Исследование выполнено на диагностическом ультразвуковом аппарате SSF-240A производства Toshiba Medical Systems с использованием датчика с частотой 7,5 МГц в В-режиме (серая шкала, реальное время). В системном кровотоке исследованы уровни тиреотропного гормона гипофиза, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе параллельно с определением уровней селена и цитокинов, наиболее активно участвующих в формировании противовоспалительной реакции на туберкулезную инфекцию: фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α), интерферона-гамма (ИНФ- γ), интерлейкинов: ИЛ-2; ИЛ-6; ИЛ-4. Тиреотропный гормон

гипофиза, а также антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе определялись иммуноферментативным методом с помощью наборов производства ЗАТ «АЛКОР БИО» (Санкт-Петербург, Россия) на спектрофотометре Tecan Sunrise (Австрия). Уровни цитокинов в сыворотке крови определялись иммуноферментативным методом с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск). Исследование уровней селена проводилось в лаборатории «Синево» (Германия) на анализаторе "Perkin Elmer Zeeman AAS 4110" с использованием реагентов Fa. Th. Geyer: Standard Selen, Palladium(II)-nitrate, Triton X 100, Magnesium-Modifier nitric acid 65% (Suprapur).

При скрининге у 62% больных установлено наличие тиреопатий в виде гипоплазии или гиперплазии щитовидной железы с или без нарушения ее структуры, а также ее диффузной патологии без изменения объема железы. После ультразвукового обследования щитовидной железы больные были разделены на две группы: группа 1 (впервые диагностированный туберкулез или ВДТБ) и группа 2 (впервые диагностированный туберкулез с тиреопатией или ВДТБ+ТП).

При исследовании гормонального профиля у большинства больных туберкулезом с нормальной структурой щитовидной железы (группа 1) выявлены низконормальные значения свободного Т4 ($12,24 \pm 0,13$ пмоль/мл). У больных туберкулезом с патологией щитовидной железы (группа 2) этот показатель опустился до пограничного значения и составил $10,02 \pm 0,16$ пмоль/мл. При сравнении средних значений свободного тироксина обнаружено достоверное снижение его уровня в группе больных с патологией щитовидной железы. Уровень содержания тиреотропного гормона в системном кровотоке в группе больных с нормальной эхоструктурой щитовидной железы находился в пределах физиологической нормы $1,98 \pm 0,16$ мкМЕ/мл. Уровень тиреотропина в группе больных с патологией эхоструктуры щитовидной железы достоверно повышался до $3,00 \pm 1,31$ мкМЕ/мл. Уровни содержания антител к тиреоглобулину ($25,38 \pm 4,91$

Ед/мл в группе 1 и $39,32 \pm 12,68$ Ед/мл в группе 2), также как и к тиреопероксидазе ($3,24 \pm 0,39$ Ед/мл в группе 1 и $19,71 \pm 16,07$ Ед/мл в группе 2) не превышали нормальных допустимых значений, однако оба показателя с повышались в группе больных с патологией щитовидной железы по сравнению с группой без тиреопатий, причем, это повышение было достоверно для значений уровня антител к тиреопероксидазе ($P < 0,05$).

Среднее значение уровня содержания селена у общего числа больных туберкулезом было снижено ($70,37$ мкг/л) по сравнению с нормой ($74,0 - 139,0$ мкг/л). У больных туберкулезом легких с тиреопатиями содержание этого микроэлемента было значительно ниже (почти в 1,5 раза) и находилось за пределами нижней границы нормы ($66,2 \pm 1,35$ мкг/л) по сравнению с больными без патологии щитовидной железы ($94,4066,2 \pm 1,52$ мкг/л). Предыдущими исследованиями [4] было установлено изменение цитокинового профиля у больных с впервые диагностированными распространенными деструктивными формами туберкулеза легких, что проявлялось значительным повышением уровней провоспалительных ФНО- α , ИЛ-6, а также умеренным возрастанием уровней ИНФ- γ и ИЛ-2 и снижением уровня ИЛ-4. Колебания цитокинового баланса отражают формирование иммунного ответа на туберкулезную инфекцию и носят, таким образом, протекторный характер. Однако, у больных с нарушенной экоструктурой щитовидной железы отмечены значительно более низкие уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-2, ИЛ-6 в сравнении с больными с неизменной экоструктурой железы, а уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4, напротив, выше в группе больных ВДТБ с измененной экоструктурой щитовидной железы.

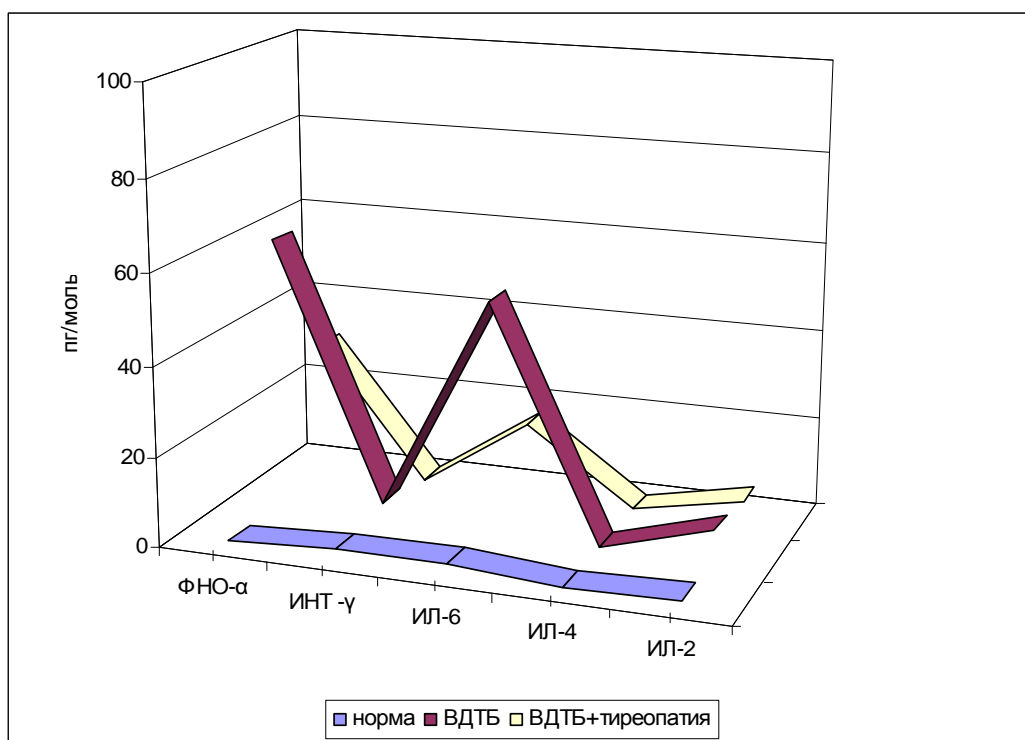


Рис.1. Цитокиновый профиль больных ВДТБ без и с тиреопатией.

Причем, у больных с тиреопатиями и начальным низким содержанием селена, как было показано ранее [5] наблюдается более вялая динамика прекращения бактериовыделения и заживления деструкций к концу интенсивной фазы химиотерапии. К концу интенсивной фазы химиотерапии в группе с тиреоидной патологией наблюдалось на 12,5 % меньше больных с исчезновением клинической манифестации туберкулеза 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. 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.

Полученные данные демонстрируют негативное влияние патологии щитовидной железы и селенодефицита на тяжесть течения и результаты лечения деструктивных форм впервые диагностированного туберкулеза легких. Результаты сопоставимы с результатами других исследователей [8] и обосновывают необходимость своевременного выявления тиреоидной патологии щитовидной железы и ее коррекции для повышения эффективности противотуберкулезной химиотерапии больных с ВДТБ.

Выводы:

1. У 62 % больных с деструктивными формами ВДТБ установлена тиреоидная патология, что проявляется изменением эхоструктуры щитовидной железы, преимущественно в виде диффузной патологии, субклиническим (биохимическим) гипотиреозом и признаками аутоиммунного тиреоидита.

2. У больных туберкулезом до начала лечения наблюдается умеренный селенодефицит, при этом содержание селена в крови больных с тиреопатиями в 1,5 раза ниже.

3. Тиреоидная патология и селенодефицит у больных ВДТБ легких негативно влияет на эффективность противотуберкулезной химиотерапии, продлевая сроки исчезновения клинических симптомов, прекращения бактериовыделения и заживления деструкций.

4. Полученные результаты обосновывают проведение своевременного скрининга тиреоидной патологии у больных туберкулезом для ее коррекции и повышения эффективности противотуберкулезной химиотерапии.

Выявление дефицита селена у больных туберкулезом с тиреопатиями и его коррекция в виде назначения сопутствующей терапии препаратами селена могут иметь клиническое значение для исходов противотуберкулезной химиотерапии.

Список литературы:

1. Р.Я.Абдуллаев, Е.И.Гречаник, А.В.Зуденко, Б.В.Эпштейн, О.А.Гончарова Ультразвуковая диагностика нетиреоидных заболеваний щитовидной железы - Харьков.: Нове слово, 2008. – 44 с.
2. Матвеева С.Л. Результаты сравнительного изучения тиреоидного статуса больных с различными формами впервые выявленного туберкулеза легких // Проблемы эндокринной патологии. – 2009 – № 3. – С. 69-72.
3. Матвеева С.Л. Результаты комплексного исследования функции щитовидной железы у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких // Міжнар. ендокринол. журн. – 2009. – № 2. – С. 105-108.
4. Черенько С.А., Матвеева С.Л. Корреляции между клиническим течением туберкулеза легких, функцией щитовидной железы и некоторыми цитокинами // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 2. – С. 35-38.
5. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железы // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ_інфекція. // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ_інфекція. – 2002. – № 2 (05). – С. 7-10.
6. 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.
7. Frick L.R., Rapanelli M., Bussman U.A. et al. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T_h cell immunity and tumour progression // Biol. Psychiatry. – 2009. – Vol. 65 (11) – P. 935-942.
8. Mahuad, C., V. Bozza, S.M. Pezzotto, M.L. Bay, H. Besedovsky, A. del Rey, O. Botasso Impaired immune responses in tuberculosis patients are related to weight loss that coexists with immunoendocrine imbalance // Clin. Exp. Immunol. – 2007. – V.14 (3-4). – P. 193-199.

Влияние селенодефицита на функциональное состояние щитовидной железы и исходы химиотерапии у больных туберкулезом

С.Л. МАТВЕЕВА, Р.Я.АБДУЛЛАЕВ, Филлипова О.Ю., Е.И. ГРЕЧАНИК

Цель работы: оценить влияние дефицита селена на тиреоидный профиль и исходы химиотерапии деструктивных форм впервые диагностированного туберкулеза легких. **Материалы и методы:** Обследовано 60 больных впервые диагностированным туберкулезом легких. Всем больным до начала лечения проведено ультразвуковое исследование эхоструктуры щитовидной железы, а также определены уровни содержания свободного тироксина, тиреотропного гормона гипофиза, антител к тиреоглобулину тиреопероксидазе и селена в системном кровотоке. **Результаты и обсуждение:** у 62% больных туберкулезом выявлены изменения объема и (или) эхоструктуры щитовидной железы. У всех больных установлено снижение уровня содержания свободного тироксина до низко-нормальных значений этого показателя. При туберкулезе, сочетавшемся с тиреопатиями,

отмечено более значительное снижение уровня тироксина и повышение уровня тиреотропного гормона гипофиза, а также более низкое содержание селена сравнении с больными туберкулезом без тиреопатий. Темпы исчезновения симптомов интоксикации, абациллирования мокроты и заживления деструкций к концу интенсивной фазы химиотерапии достоверно выше в группе больных с неизменной экоструктурой и функцией щитовидной железы. **Выводы.** Результаты обращают внимание на необходимость скрининга тиреоидной патологии у больных туберкулезом.

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

Вплив селенодефіциту на функціональний стан щитоподібної залози та наслідки хіміотерапії у хворих на туберкульоз легенів

С.Л. Матвєєва, Р.Я.Абдуллаєв, Филліпова О.Ю., Е.І. Гречаник

Мета роботи: оцінити вплив дефіциту селена на тиреоїдний профіль та наслідки хіміотерапії деструктивних форм вперше діагностованого туберкульозу легень. **Матеріали та методи:** Обстежено 60 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Всім хворим до початку лікування проведено ультразвукове дослідження екоструктури щитовидної залози, а також визначено рівні утримання вільного тироксину, тиреотропного гормону гіпофізу, антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидазі і селену в системної кровотечі. **Результати та обговорення:** У 62% хворих на туберкульоз виявлені змінення об'єма та (або) екоструктури щитовидної залози. У хворих на туберкульоз встановлено зниження рівня утримання вільного тироксину до низько-нормальних значень цього показника. При туберкульозі у поєднанні з тиреопатіями, відзначено більш значне зниження рівня вільного тироксину рівня та підвищення рівня тиреотропного гормону гіпофізу, а також зниження рівня селену у порівнянні з хворими без тиреопатій. Темпи зникнення симптомів інтоксикації, абацилірування мокроти та загоєння деструкцій у кінці інтенсивної фази хіміотерапії достовірно вище в групі хворих з незміною екоструктурою та функцією щитовидної залози. **Висновки:** Результати звертають увагу на необхідність скринингу тиреоїдної патології у хворих на туберкульоз.

Ключові слова: туберкульоз легенів, щитовидна залоза, селен, наслідки протитуберкульозної терапії

The influence of Selene deficiency on the function of thyroid and antituberculosis chemotherapy outcomes

S.L.Matveeva, R.Ja.Abdullaev, Phillipova O.Y., E.I.Grechanik

The goal of the work: to estimate the influence of Selene deficiency on thyroid profile and antituberculosis chemotherapy outcomes. **Materials and methods:** 60 patients with cavitory pulmonary tuberculosis were studied. Thyroid glands of all patients before chemotherapy were examined by ultrasound. The levels of free thyroxin, thyroid stimulating hormone, antibodies to thyroglobulin and thyroid peroxides and Selene in the serum were defined. **Results and discussion:** The pathological changes of volume and (or) thyroid echo structures were recovered in 62% of patients. The level of thyroxin in tuberculous patients was decreased down to lower-normal significance. In tuberculous patients with pathological echo structure of the thyroid the thyroxin level decreasing was more significant. The thyroxin stimulating hormone level was increased in these patients. Selene level was much more low in patients with thyroid pathology in compare with patients without 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. **Conclusion:** The results pay attention at the necessity thyroid pathology screening in tuberculous patients.

Key words: pulmonary tuberculosis, thyroid, Selene, antituberculosis chemotherapy outcomes.