

Роль преморбидного тиреоидного статуса в формировании клеточного иммунитета и исходов химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких

С.Л.Матвеева

Харьковский национальный медицинский университет

Многие исследователи наблюдали дисфункцию щитовидной железы у больных туберкулезом. Принимая во внимание возможность модулирующего влияния гормонов щитовидной железы на формирование иммунитета и развития воспаления [6,7,8], можно полагать, что фоновое состояние щитовидной железы отражается на клинических характеристиках и эффективности лечения. Туберкулез, согласно современным представлениям, относится к интерлейкинзависимым иммунодефицитам, сопровождающимся выраженными изменениями в цитокиновой сети макроорганизма [3,4]. Форма специфического иммунного ответа контролируется цитокинами, которые образуются в ходе воспалительной реакции организма на туберкулезную инфекцию. Модулируя ключевые защитные реакции, цитокины регулируют взаимодействие между иммунной и эндокринной системами на системном уровне. Известно, что щитовидная железа прямыми и опосредованными путями (возможно, через протеинкиназу-С) активирует клетки моноцитарно-макрофагальной системы, способствуя элиминации возбудителя туберкулеза из организма [8,17].

Целью настоящего исследования является изучение взаимовлияние тиреоидного гомеостаза, показателей клеточно-опосредованного иммунитета и клинической тяжести заболевания у больных деструктивными формами впервые диагностированного туберкулеза легких.

Дизайн исследования:

Критерии включения деструктивные формы впервые диагностированного туберкулеза легких. *Критерии исключения:* Возраст больных до 18 лет, беременность, другие сопутствующие заболевания.

В исследование включено 43 больных впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБ), лечившихся в стационаре Харьковского противотуберкулезного диспансера №1 в 2010 году. Среди них мужчин- 28; женщин- 15 в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст- 34,12 лет) Всем больным до начала лечения проведено ультразвуковое исследование эхоструктуры щитовидной железы, в системном кровотоке исследованы уровни содержания свободного тироксина (св.Т4), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО) параллельно с определением сывороточных уровней CD⁴ и CD⁸ и цитокина, наиболее активно участвующего в формировании провоспалительной реакции на туберкулезную инфекцию – интерлейкина-6 (ИЛ-6). Эхоструктура щитовидной железы визуализировалась с помощью диагностического ультразвукового аппарата SSF-240А производства Toshiba Medical Systems.

Свободный тироксин и тиреотропный гормон, а также антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе определялись иммуноферментативным методом с помощью наборов производства ЗАО «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).

Интерлейкин-6 в сыворотке крови определялся иммуноферментативным методом с помощью набора ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск).

Изучение основных клинических показателей, распространенности и характера рентгенологических изменений в легких, а также массивности

бактериовыделения проводилась с помощью критериев разработанной нами балльной оценки клинической тяжести туберкулезного процесса [1].

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.

По клиническим формам больные были распределены следующим образом: инфильтративный туберкулез -37 случаев; казеозная пневмония - 3; диссеминированный туберкулез -1; фиброзно-кавернозный туберкулез -2. Деструкции в легких присутствовали у 40 больных (92,92%). Бактериовыделение было установлено у 41больного (97,56%).

Ультразвуковое исследование эхоструктуры щитовидной железы выявило наличие тиреопатий у 22 больных (51,16%). Из них у 9 больных установлена гиперплазия щитовидной железы 1 степени; у 5 - гиперплазия железы 1-2 степени с признаками аутоиммунного тиреоидита в виде зернистости ее структуры и мозаичности эхогенности.; у 6 - гипоплазия железы 1 степени. У 7 больных обнаружены признаки аутоиммунного тиреоидита без изменения объема железы. Обнаруженные изменения эхоструктуры щитовидной железы более чем у половины обследованных больных туберкулезом указывают на высокий риск дисфункции этого органа при туберкулезе. Как известно, даже 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 [9,11,13,15,16,21].

В соответствии с результатами предварительного скрининга тиреоидной патологии с помощью ультразвукового исследования больные были разделены на две группы: группу 1 (больные с ВДТБ с нормальной эхоструктурой щитовидной железы) и группу 2, которую составили больные с ВДТБ в сочетании с патологией щитовидной железы (ПЩЖ). Распределение больных по полу и возрасту было примерно эквивалентным в обеих группах.

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 в среднем 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 (Табл. 1).

Уровень содержания тиреотропного гормона в системном кровотоке в группе больных с нормальной эхоструктурой щитовидной железы находился в пределах физиологической нормы $1,37 \pm 0,16$ мМЕ/мл. При этом уровень ТТГ в группе больных с патологией эхоструктуры щитовидной железы был достоверно выше по сравнению с группой 1 (Табл. 1) и составил $2,72 \pm 1,31$ МЕ/мл. Следует отметить, что в настоящее время в современной тиреологии ведется дискуссия о нормативах тиреотропного гормона. Причем, основные обсуждения связаны с верхней границей нормы ТТГ [6]. Последние рекомендации Национальной академии клинической биохимии США предлагают сузить диапазон нормы для уровня ТТГ от 0,4 до 2,5 мМЕ/л [10]. 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 [10]. В европейском исследовании SHIP уровень ТТГ также составил

2,12 мМЕ/мл у 95% из 1488 обследованных лиц [2]. По данным Викгемского исследования в группе лиц с уровнем ТТГ выше 2 мЕД/мл [6,32,33] чаще диагностируется манифестный гипотиреоз. Таким образом, «нормально» высокий уровень ТТГ отражает наиболее раннюю по срокам возникновения и наиболее легкую по степени тяжести тиреоидную недостаточность [30]. Принимая во внимание эти данные, уровень ТТГ в группе 2 можно считать маркером минимальной тиреоидной патологии, которая присутствует у больных туберкулезом с измененной экоструктурой щитовидной железы.

Уровни содержания антител к тиреоглобулину, также как и к тиреопероксидазе не превышал нормальных допустимых значений в обеих группах, однако оба показателя с достоверностью повышались в группе больных с патологией щитовидной железы по сравнению с группой 1. Содержание антител к ТГ составило $25,38 \pm 4,91$ Ед/мл в группе больных с нормальной экоструктурой щитовидной железы. Это показатель достоверно повысился до $39,32 \pm 16,68$ Ед/мл в группе больных с патологическими изменениями экоструктуры щитовидной железы. Концентрация антител к ТПО составила $3,24 \pm 0,39$ Ед/мл у больных с неизменной структурой железы и достоверно повысилась до $19,71 \pm 16,07$ Ед/мл у больных с патологической структурой железы.

Таблица 1

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

Показатель	Группа 1 (ВДТБ) (n=21)	Группа 2 (ВДТБ+ПЩЖ) (n=22)	Изменение (%)	Коэффициент достоверности
Т4св. (пмоль/л)	$12,24 \pm 0,13$	$10,02 \pm 0,16$	- 33,3	$P_{1,2} < 0,05$
ТТГ (мкМЕ/мл)	$1,37 \pm 0,18$	$2,72 \pm 1,31$	+ 200,00	$P_{1,2} < 0,05$
Ат к ТГ				

(Ед/мл)	25,38 ± 4,91	39,32 ± 12,68	+ 156,00	P _{1,2} < 0,05
Ат к ТПО (Ед/мл)	3,24 ± 0,39	19,71 ± 16,07	+ 66,66	P _{1,2} < 0,05

Таким образом, установлено, что у больных ВДТБ с патологией экоструктуры щитовидной железы по сравнению с больными ВДТБ с неизменной структурой железы отмечались более низкие значения свободного тироксина, повышенный уровень тиреотропного гормона, а также повышение уровня антител, как к тиреоглобулину, так и тиреопероксидазе. Полученные данные указывают на изменение тиреоидного профиля у больных с патологической экоструктурой щитовидной железы в сторону формирования субклинического гипотиреоза (уровень ТТГ выше 2,5 МЕ/мл) с признаками аутоиммунного тиреоидита (возрастание уровня антител к ТГ и ТПО). 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 [5,9,13].

При сравнительной оценке тяжести клинических проявлений (Табл. 2) 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 2.

Бальная оценка тяжести клинического течения ВДТБ в зависимости от присутствия 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 бактериовыделения	2,99 ± 0,34	3,27 ± 1,76	>0,05
Суммарная оценка тяжести клинических проявлений	16,62 ± 3,36	22,27 ± 4,61	<0,05

В интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии все больные получали стандартную противотуберкулезную 5-компонентную химиотерапию (120 доз) по категории 1 с включением в схему лечения комплекса витаминов группы В Нейровитана по 1 таблетке 3 раза в день для нивелирования побочного нейротоксического эффекта изониазида. При получении положительного мазка мокроты после проведения этого курса интенсивная фаза продлевалась.

Список литературы:

1. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии у лиц с патологией щитовидной железы // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2 (05). – С.35-44.

2. Нумганова Л.Б., Чжен Т.Р., Абдазова Р.Б. О референтных значениях тиреотропного гормона // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – Т.23, № 5. – С.141-144.
3. Петренко В.І., Варченко Ю.А. Роль цитокінів та застосування їх з метою імунокорекції у хворих на туберкульоз легень // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція – 2010. – №2. – С.78-85.
4. Черенько С.О., Скороходова Н.О., Шпак О.І. Визначення цитокинового профілю периферичної крові та бронхоальвеолярного лаважу у хворих на туберкульоз та не госпітальну пневмонію із диференційно-діагностичною метою // Український пульмонологічний журнал – 2009. – №23. – С.24-28.
5. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction // Endocrine Reviews. – 2008 – V.29 (1). – С.76-131.
6. Brabant G., Beck-Peccoz P., Jarzab B. et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? // Eur. J. of Endocrinol. – 2006 – V.154. – С.633-637.
7. De Groot L., Quintans J. The causes of autoimmune thyroiditis (Hashimoto disease) // Endocr. Rev. – 1989 – V.10 – С.537-562.
8. Frick L.R., Rapanelli M., Bussman U.A, Kleche A.J. et al. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumour progression // Biol. Psychiatry. – 2009. – V.65 (11) – P.935-942
9. Hamilton T.E., Davis S., Onstad L., Rjpecky K.J. Thyrotropin levels in a population with no with no clinical, autoantibody, or ultrasound evidence of thyroid disease; implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism // J.Clin. Endocrinol. Metabol. – 2002 – V.87 – С.489-499.
10. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. 2002 serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination (NHANES 111) // J.Clin. Endocrinol. Metabol. – 2002 – V.87 – С.489-499.
11. Gharib H., Turtle R.M., Baskin H.L. et al. Subclinical thyroid dysfunctions: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists. The American Thyroid Association and Endocrine Society // J. Clin. Endocrinol. Metabol. – 2005 – V.90 (1) – P.581-585.
12. Hodkinson C.F., Simpson E.E.A., Beattie J.H. et al. Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55-77 years // J. Endocrinol. – 2009. – V.202. – P.55-63.

13. Howlett D.C. Sonographic assessment of the thyroid gland – a Pictorial Review // *Ultrasound*. – 2008 – V.16. – C.36-42.
14. Ladel C.H., Blum C., Dreher A. et al Lethal tuberculosis in interleukin-6 deficient mutant mice // *Infect. Immun.* – 1997 – V.65 – P.4843-4849.
15. Lin H.Y., Thacore H., Davies F.B., et al. Thyroid hormone analogues potentiate the interferon-gamma by two mechanisms // *J. Cell Physiol.* – 1996. – V.167 (2). – P.269-276.
16. Lin H.Y., Thacore H., Davies F.B., Mortino I.J. et al Potentiation by thyroxine of interferon-gamma-induced HLA-DR expression is protein kinase A- and C-dependent // *J. Interferon Cytokine Res.* – 1996. – V.16 (1). – P.17-24.
17. Mahuad C., Bozza V., Pezzotto S.M., Bay M.L., Besedovsky H., del Rey A, Botasso O. 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.
18. McIver B., Gorman C.A. Euthyroid sick syndrome: an overview // *Thyroid* – 1997. – V.7. – P.125-132.
19. Nagaya T, Fujieda M, Otsuka G, et al. A potential role of activated NF-kappa [beta] in the pathogenesis of euthyroid sick syndrome // *J. Clin. Invest.* – 2000. – V.106. – P. 393-402.
20. Papanas N., Papatheodorou K., Papazoglou B et al. Post-thyroidectomy thyroxine replacement dose in patients with or without compensated heart failure // *Cytokine*. – 2008. – V.41(2). – P.121-126.
21. Paterman H.G., Jamnitski A., Lems W.F. et al Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: a pilot study // *J. Rheumatology*. – 2010 (in print). <http://www.jrheum.org/content/early/2010/12/jrheum.100488>
22. Reinfenber K., Kopf M., Kaufmann S.H. Lethal tuberculosis in interleukin-6-deficient mice // *Infect. Immun.* – 1997. – V.65. – P.4843-48491.
23. Shiratsuchi H., Johnson J.L., Ellner J.J. Bidirectional effects of cytokines on the growth of *M. avium* within human monocytes // *J. Immunol.* – 1991. – V.146. – P.3165-3170.
24. Stouthard J.M., van der Poll T., Endert E., et al. Effects of acute and chronic interleukin-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1994. – V.79. – P.1342-1346.

25. Tominaga T., Yamashita S., Nagayama Y., et al. Interleukin-6 inhibits human thyroid peroxidase gene expression // *Acta Endocrinol.* – 1991. – V.124. – P.290-294.
26. Vallis R.S., Ellner J.J. Cytokines and tuberculosis // *J. Leuk. Biol.* – 1994. – V.55. – P.676-681.
27. Van der Poll T., Romijn J.A., Wiersinga W.M., et al Tumour necrosis factor: a putative mediator of the sick euthyroid syndrome in man // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1990 – V.71 – P.1567-1572.
28. Van Snick J. Interleukin 6; an overview // *Ann. Rev. Immunol.* – 1990. – V.8. – P. 253-278.
29. Verbon A., Suffermans N., Van Deventer S.J.H., Van Der Poll T. Serum concentration of cytokines in patients with active tuberculosis (TB) and after treatment // *Clin. Exp. Immunol.* – 1999. – V.115. – P.110-113.
30. Waise A., Price H.C. The upper limit of the reference range for thyroid-stimulating hormone should not be confused with a cut-off to define subclinical hypothyroidism // *Ann. Clin. Biochemistry.* – 2009 – V.46. – C.93-98.
31. Wilson G.R., Curry P.W.J. Subclinical thyroid disease // *Am. Fam. Physician* – 2005 – V.72 (8) – C.1517-1524.
32. Zophel K., Wunderlich G., Kozerke J. Should we really determine a reference population for the definition of thyroid-stimulating hormone reference interval? // *Clin. Chemistry.* – 2006 – V.52 – C.329-330.
33. Zosin I. The Importance of Screening of Thyroid Dysfunctions // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2009. – Т.19, № 1. – С.33-45.

Роль исходного тиреоидного статуса в формировании клеточного иммунитета и исходов химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких. Матвеева С.Л. Изучались показатели тиреоидного статуса и клеточного иммунитета: CD⁴, CD⁸, интерлейкин-6 (ИЛ-6) у больных с впервые диагностированным туберкулезом (ВДТБ) легких. Параллельно проводился сравнительный анализ эффективности противотуберкулезной химиотерапии у лиц с патологией щитовидной железы и неизменным тиреоидным статусом. При обследовании 43 больных впервые диагностированным туберкулезом (ВДТБ) легких более чем у 51% больных выявлено изменение эхоструктуры щитовидной железы. При ВДТБ, сочетавшемся с измененной эхоструктурой щитовидной железы, отмечено достоверное снижение уровня Т4 и повышение уровня ТТГ по

сравнению с группой ВДТБ без тиреопатий. Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 у больных ВДТБ при патологии щитовидной железы достоверно ниже, чем у больных туберкулезом без тиреопатии. Эффективность химиотерапии, оцениваемая по общепринятым во фтизиатрии критериям, у больных туберкулезом без тиреопатий выше в сравнении с больными туберкулезом с тиреопатиями. Делается вывод о необходимости скрининга тиреоидного статуса для выявления скрытых нарушений функционального состояния щитовидной железы у больных ВДТБ с целью его коррекции, восстановления цитокинового равновесия и повышения эффективности противотуберкулезной химиотерапии.

Ключевые слова: туберкулез легких, щитовидная железа, эффективность противотуберкулезной химиотерапии.

The role of initial thyroid state for T-cell mediated immunity and chemotherapy response in patients suffering from destructive tuberculosis. Matvyeyeva S.L. Parameters of thyroid state and T-cell mediated immunity: CD⁴, CD⁸, interleukin-6 were studied in patients suffering from new case of pulmonary tuberculosis (NCPTB). Comparative analysis of antituberculosis chemotherapy efficacy was made in the persons with and without thyroid pathology. More than half of 43 examined patients showed pathological changes in the echostructure of thyroid gland during ultrasound investigation. In the group with NCPTB and changed echostructure of thyroid gland significant T4 level decreasing and TSH level increasing comparing with the group with NCPTB without thyroid pathology. The level of proinflammatory cytokine interleukin-6 in NCPTB patients with thyroid pathology significantly lower in compare with tuberculosis patient without thyroid pathology. Chemotherapy efficacy, which was estimated by traditional criteria used in phthisiology, in tuberculosis patients without thyroid pathology was better than in tuberculosis patients with thyroid pathology. The conclusion made that screening of thyroid state is needed in NCPTB patients to diagnose cryptic pathology of thyroid function for its correction, immunity restoring and outcomes of tuberculosis improving.

Key words: pulmonary tuberculosis, thyroid gland, outcomes of antituberculosis chemotherapy

Клінічна характеристика та наслідки хіміотерапії туберкульозу легень у осіб з патологією щитовидної залози. С.Л.Матвєєва. Вивчались показники тиреоїдної патології та клітинного імунітету: CD⁴, CD⁸, інтерлейкін-6 (Іл-6) у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень. Паралельно продівся порівняний аналіз ефективності протитуберкульозної хіміотерапії у осіб з патологією щитовидної залози та незмінним тиреоїдним статутом. При обстеженні 43 хворих на вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТБ) більш ніж у 51% встановлено змінення ехоструктури щитовидної залози. При ВДТБ у поєднанні з зміненою ехоструктурою щитовидної з

Т4алози відмічено достовірне зниження рівня Т4 та підвищення рівня ТТГ у порівнянні з групою ВДТБ без тиреопатий. Рівень протизапального цитокіна ІЛ-6 у хворих з ВДТБ у поєднанні з патологією щитовидної залози достовірно нижче ніж у хворих без тиреопатий. Ефективність хіміотерапії у хворих на туберкульоз без тиреопатий вище у порівнянні з хворими на туберкульоз без тиреопатий. Зроблено висновок про необхідність скринингу тиреоїдного статусу щодо виявлення прихованих порушень функціонального стану щитовидної залози у цілях його корекції, відродження цитокинової рівноваги та поліпшення ефективності протитуберкульозної хіміотерапії.

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

