

УДК [616-002.5-085.015.8+616.441]-085:546.23

МАТВЕЕВА С.Л.

Харьковский национальный медицинский университет

## ВЛИЯНИЕ КОМПЕНСАЦИИ СЕЛЕНОДЕФИЦИТА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ С ТИРЕОПАТИЯМИ

**Резюме.** Целью исследования было сравнительное изучение влияния селенодефицита и его компенсации на тиреоидный статус и эффективность противотуберкулезной химиотерапии у больных химиорезистентным туберкулезом и тиреопатиями. В статье проанализированы результаты сравнительного изучения тиреоидного статуса, уровня в крови селена до начала и в конце фазы интенсивной химиотерапии, а также эффективность лечения у 30 больных химиорезистентным туберкулезом и тиреопатиями на фоне стандартной химиотерапии и у 30 пациентов с этой же коморбидной патологией, получавших стандартную химиотерапию в сочетании с селенитом натрия. Установлено снижение уровней свободного тироксина и селена и повышение уровня тиреотропного гормона гипофиза в сыворотке крови в обеих группах больных до начала лечения. При компенсации селенодефицита с помощью селенита натрия повысилось содержание свободного тироксина в группе наблюдения. В контрольной группе под влиянием противотуберкулезных препаратов отмечалось дальнейшее снижение тиреоидной функции через 8 месяцев химиотерапии. Выводы. Показатели эффективности противотуберкулезной химиотерапии были выше в группе наблюдения, пациенты которой получали селенит натрия.

**Ключевые слова:** щитовидная железа, туберкулез, химиотерапия, селен.

Актуальность проблемы лечения мультирезистентного туберкулеза определяется увеличением в последние 10–15 лет частоты лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к изониазиду и рифампицину, а также к другим, нередко ко многим, противотуберкулезным препаратам [2]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в период между 2010 и 2015 гг. выявлено более 2 миллионов новых случаев мультирезистентного туберкулеза (устойчивого к наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам: изониазиду и рифампицину) [1]. Излечение таких пациентов возможно в 60–70 % случаев, а пациентов с расширенной лекарственной резистентностью (устойчивость к изониазиду и рифампицину, а также хотя бы к одному инъекционному противотуберкулезному препарату и фторхинолонам) — лишь в 20–30 % случаев [11]. В этой ситуации особенно важна способность организма сформировать адекватный иммунный ответ на туберкулезную инфекцию. Системное воздействие щитовидной железы (ЩЖ) на все звенья противотуберкулезного иммунитета и способность тиреоидного статуса влиять на течение и исход туберкулеза хорошо известны [7]. Однако ЩЖ способна нормально функционировать только в условиях ее нормального снабжения селеном, который необходим для йодирова-

ния тиреоидных гормонов [3]. Исходы химиотерапии мультирезистентного туберкулеза в зависимости от функционального состояния ЩЖ и степени селенодефицита ранее не изучались.

**Целью** нашего исследования было сравнительное изучение исходов при химиотерапии лекарственно-резистентного туберкулеза у лиц с тиреопатиями в условиях селенодефицита, характерного для жителей Украины в целом и для больных туберкулезом в частности [6], и при заместительной терапии, при которой восстанавливается нормальный уровень селена.

### Материалы и методы

Клинические наблюдения проведены в Харьковском областном противотуберкулезном диспансере в течение 2010–2014 гг. Исследование осуществлено в рамках плановой темы «Изучение механизмов и определение маркеров благоприятного и неблаго-

---

#### Адрес для переписки с автором:

Матвеева С.Л.  
E-mail: matveeva\_s@mail.ru

---

© Матвеева С.Л., 2015  
© «Международный эндокринологический журнал», 2015  
© Заславский А.Ю., 2015

приятного течения туберкулеза» (номер госрегистрации 0113U002283) в соответствии с международными стандартными этическими нормами и оформлено с использованием соответствующих протоколов и получением информированного согласия всех больных, включенных в него. В контролируемом исследовании приняли участие 60 пациентов с химиорезистентным туберкулезом, из них 58 больных с мультирезистентностью микобактерий туберкулеза и 2 пациента с расширенной лекарственной резистентностью.

Отбор больных осуществляли с использованием метода случайной выборки. При проведении сплошного исследования ЩЖ у 60 из 100 пациентов с химиорезистентным туберкулезом с помощью диагностического ультразвукового аппарата SSF-240A производства Toshiba Medical Systems была установлена патология структуры и/или объема ЩЖ, после чего скрининг был приостановлен. Из 60 больных у 5 (8,33 %) выявлена гипоплазия ЩЖ; у 16 (26,67 %) — гиперплазия I степени; у одного — узловой зоб; у 2 (3,33 %) — зобная трансформация ЩЖ (в обоих случаях смешанная форма); у остальных 36 (60 %) — признаки диффузной патологии в виде зернистости (мозаичности) структуры, содержащей участки нормальной, повышенной и пониженной эхогенности. Таким образом, среди выявленной эхопатологии у пациентов с химиорезистентным туберкулезом преобладали диффузные изменения по типу аутоиммунного тиреоидита.

Уровни показателей функции ЩЖ, таких как свободный тироксин ( $T_4$ ), тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ), антитела к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО), измерялись до начала противотуберкулезной химиотерапии, а также в конце фазы интенсивной терапии, которая в среднем продолжалась около 8 месяцев. Для этого использовался иммуноферментативный метод с применением наборов производства ЗАО «Алкор Био» (Санкт-Петербург, РФ) «ТироидИФА-свободный  $T_4$ », «ТироидИФА-ТТГ-1», «ТироидИ-

ФА-атТГ-1» и «ТироидИФА-атТПО» соответственно и спектрофотометр Tecan Sunrise (Австрия). Селен в сыворотке крови определялся при атомно-абсорбционной спектрометрии с электротермической атомизацией и коррекцией неселективного поглощения в лаборатории «Синэво» (Германия).

Больные химиорезистентным туберкулезом с тиреопатиями были разделены на две группы по 30 человек с примерно эквивалентным средним возрастом (около 36 лет), гендерным составом (с преобладанием (до 60 %) мужчин) и процентным соотношением вариантов выявленных изменений ЩЖ. В лечебный комплекс у пациентов группы наблюдения помимо стандартной химиотерапии (СХТ) 6 противотуберкулезными препаратами был введен селенит натрия (СН) в виде препарата Цефасель (Cefak, Германия), который назначался в суточной дозе 100 мкг в течение двух первых месяцев лечения. Пациенты группы сравнения получали только стандартную химиотерапию.

Статистическая обработка полученных данных проведена и с использованием метода 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 считали равным 0,05.

## Результаты и их обсуждение

В результате исследования в обеих группах больных химиорезистентным туберкулезом с тиреопатиями в среднем установлены низконормальные уровни свободного  $T_4$  и высоконормальные уровни ТТГ гипофиза (табл. 1). Не установлено значительных колебаний уровней антител как к ТГ, так и к ТПО.

Полученные данные указывают на тенденцию к снижению тиреоидной функции у больных химиорезистентным туберкулезом с патологической экоструктурой ЩЖ. Подобные результаты были получены нами

**Таблица 1. Показатели функции щитовидной железы у пациентов с химиорезистентным туберкулезом до лечения и в конце фазы интенсивной терапии**

Показатель	Группы больных химиорезистентным туберкулезом	Исходные значения	Показатели в конце фазы интенсивной терапии
Св. $T_4$ , пмоль/л	Группа наблюдения (СХТ + СН)	10,22 ± 1,15	14,34 ± 0,94*
	Группа сравнения (СХТ)	10,71 ± 0,98	8,33 ± 0,87**
ТТГ, мкМЕ/мл	Группа наблюдения (СХТ + СН)	1,44 ± 0,79	1,08 ± 0,04
	Группа сравнения (СХТ)	1,29 ± 0,05	3,87 ± 0,65* <sup>1</sup> **
АТ к ТГ, Ед/мл	Группа наблюдения (СХТ + СН)	3,13 ± 1,05	6,13 ± 1,05
	Группа сравнения (СХТ)	2,55 ± 1,22	7,58 ± 1,15
АТ к ТПО, Ед/мл	Группа наблюдения (СХТ + СН)	4,77 ± 0,98	4,77 ± 0,98
	Группа сравнения (СХТ)	3,77 ± 0,81	4,24 ± 0,96
Селен, мкг/л	Группа наблюдения (СХТ + СН)	56,66 ± 6,89	107,00 ± 12,57*
	Группа сравнения (СХТ)	57,00 ± 7,16	76,50 ± 11,54* <sup>1</sup> **

**Примечания:** \* — достоверная разница между показателями в пределах группы в процессе лечения; \*\* — достоверная разница между показателями групп.

ранее в различных группах больных туберкулезом [5]. Изменения — структурные или объема ЩЖ — являются начальными проявлениями изменения ее функциональных резервов, чаще всего в сторону гипотиреоза [9]. Ослабление функциональной активности ЩЖ подтверждается не только снижением уровня свободного  $T_4$ , но и усилением секреции ТТГ вследствие обратной отрицательной связи в системе ЩЖ — ТТГ гипофиза.

В результате исследования также установлено, что среднее содержание селена в свободном кровотоке у больных химиорезистентным туберкулезом с тиреопатиями снижено как в группе наблюдения —  $56,66 \pm 6,89$  мкг/л, так и в группе сравнения —  $57,00 \pm 7,16$  мкг/л по сравнению с нормой ( $74,0$ – $139,0$  мкг/л).

В процессе химиотерапии по мере исчезновения интоксикации и восстановления обменных процессов уровень селена в свободном кровотоке повышался. Более значительное увеличение содержания селена отмечалось в группе наблюдения при сравнении с контрольной группой (соответственно  $107,00 \pm 12,57$  мкг/л и  $76,50 \pm 11,54$  мкг/л). У больных, получавших Цефасель, отмечалось усиление функции ЩЖ, о чем можно судить по повышению уровня свободного  $T_4$ . В то же время в группе сравнения средний уровень свободного  $T_4$  достоверно снижался, а ТТГ — достоверно повышался к концу фазы интенсивной терапии. Полученные результаты свидетельствуют о негативном влиянии противотуберкулезных препаратов второго ряда (этионамид, протионамид, парааминосалициловая кислота и др.) на тиреоидную функцию, что наблюдалось и в других исследованиях [4]. Данный факт обуславливает необходимость своевременного скрининга функции ЩЖ в процессе лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Поскольку наиболее достоверно сдвиги в тиреоидном гомеостазе отражает изменение уровня ТТГ, для скрининга функции ЩЖ следует использовать именно этот критерий ее оценки [10].

При анализе результатов химиотерапии в конце ее интенсивной фазы отмечено, что в группе больных, получавших Цефасель, в более ранние сроки (на 7 дней раньше) исчезали симптомы интоксикации. В группе сравнения наблюдалась более вялая динамика прекращения бактериовыделения и заживления деструкций к концу интенсивной фазы химиотерапии. В группе наблюдения частота прекращения бактериовыделения (60 %) была выше, чем в группе сравнения (52 %) (табл. 2).

В группе больных, получавших селенит натрия, наблюдалось более значительное рассасывание инфильтративных и очаговых изменений (74 %) при сравнении с контрольной группой (63 %) в течение фазы интенсивной химиотерапии. Кроме того, к концу фазы интенсивной химиотерапии заживление деструкций наблюдалось у большего количества пациентов в группе наблюдения (33,33 %) в сопоставлении с группой сравнения (23,33 %). Средние сроки заживления каверн в группе больных, получавших селенит натрия, были меньше ( $6,12 \pm 0,98$  мес.), чем в контрольной ( $7,54 \pm 1,07$  мес.) (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что при назначении селенита натрия больным туберкулезом легких в сочетании с тиреопатиями нормализуется содержание селена в свободном кровотоке, что предупреждает подавление функции ЩЖ противотуберкулезными препаратами. При нормализации функции ЩЖ восстанавливается ее способность стимулировать иммунный ответ организма на туберкулезную инфекцию [8] и улучшаются исходы химиотерапии туберкулеза.

Таким образом, своевременное определение уровня селена у больных химиорезистентным туберкулезом с тиреопатиями и его коррекция селенитом натрия повышают эффективность противотуберкулезной химиотерапии у больных лекарственно-резистентным туберкулезом.

**Таблица 2. Прекращение бактериовыделения у пациентов с химиорезистентным туберкулезом в зависимости от патологических изменений щитовидной железы**

Группы больных химиорезистентным туберкулезом	Количество больных	Прекращение бактериовыделения		Средние сроки, мес.
		Абс.	%	
Группа наблюдения (СХТ + СН)	30	19	63,33	$3,32 \pm 0,32$
Группа сравнения (СХТ)	30	16*	53,33*	$4,18 \pm 0,21^*$

**Примечание:** \* — достоверная разница между показателями основной и контрольной групп.

**Таблица 3. Регрессия каверн при химиорезистентном туберкулезе в зависимости от компенсации селенодефицита**

Группы больных химиорезистентным туберкулезом	Количество больных	Заживление каверн		Средние сроки, мес.
		Абс.	%	
Группа наблюдения (СХТ + СН)	30	10	33,33	$6,12 \pm 0,98$
Группа сравнения (СХТ)	30	7*	23,33*	$7,54 \pm 1,07^*$

**Примечание:** \* — достоверная разница между показателями основной и контрольной групп.

## Выводы

1. При химиорезистентном туберкулезе в сочетании с тиреопатиями наблюдается дефицит селена в свободном кровотоке.

2. У больных химиорезистентным туберкулезом отмечается снижение функции щитовидной железы, нарастающее после 8 месяцев приема химиопрепаратов.

3. При включении селенита натрия в комплексную терапию больных туберкулезом восстанавливаются нормальный уровень селена в крови и функциональная активность щитовидной железы и повышается эффективность противотуберкулезной химиотерапии.

4. Результаты исследования позволяют рекомендовать включение препарата Цефасель как препарата сопровождения в комплексную терапию больных химиорезистентным туберкулезом с тиреопатиями.

## Список литературы

1. Бялик И.Б. Актуальные вопросы химиотерапии больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких // Туберкулез, легеневи хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2011. — № 1. — С. 13-19.

2. Бялик Й.Б., Черенко С.О., Петренко В.М. та ін. Резерви покращення результатів поліхіміотерапії у хворих з раніш неефективно лікованим і хронічним деструктивним мультирезистентним туберкульозом легень // Укр. пульмон. журн. — 2010. — № 1. — С. 43-46.

3. Гончарова О.А. Тиреопатология в условиях селенодефицита // 100 избранных лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. — 2015 (второй выпуск). — Т. II. — С. 188-195.

4. Матвеева С.Л. Влияние противотуберкулезной химиотерапии на функциональное состояние щитовидной железы // Збірник наукових праць головного військового клінічного центру «ГВКТ» МО України «Сучасні аспекти військової медицини». — К., 2010. — № 17. — С. 264-270.

5. Матвеева С.Л. Роль преморбидного тиреоидного статуса в формировании клеточного иммунитета и исходов химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких // Проблеми ендокринної патології. — 2011. — № 3. — С. 35-43.

6. Матвеева С.Л. Вміст селену, тиреоїдний статус та цитокіновий баланс у хворих на туберкульоз легень // Інфекційні хвороби. — 2013. — № 4 — С. 74-80.

7. Матвеева С.Л. Патология щитовидной железы у больных туберкулезом // 100 избранных лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. — 2015 (второй выпуск). — Т. II. — С. 246-258.

8. Черенко С.А., Матвеева С.Л. Корреляции между клиническим течением туберкулеза легких, функцией щитовидной железы и некоторыми цитокинами // Укр. пульмон. журнал. — 2011. — № 2. — С. 35-38.

9. Kratsky J., Jiskra J., Potlukova E. The Role of Ultrasound in the Differential Diagnosis of Hypothyroidism // Endocrinology and Metabolism. — 2013.

10. Kohler S., Senn O., Saler L. et al. Timing of Thyroxine Adjustment in Hypothyroid Patient: When are TSH Levels Stable // Journal of Thyroid Disorders and Therapy. — 2011. — Vol. 3. — P. 31-35.

11. Orenstein E.W., Basu S., Shah N.S. et al. Treatment Outcomes Among Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis // Lancet Infectious Diseases. — 2009. — Vol. 9 (3). — P. 153-161.

Получено 11.11.14

Матвеева С.Л.

Харківський національний медичний університет

### ВЛИВ КОМПЕНСАЦІЇ СЕЛЕНОДЕФІЦИТУ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ХВОРИХ ІЗ ТИРЕОПАТІЯМИ

**Резюме.** Метою дослідження було порівняльне вивчення впливу селенодефіциту та його компенсації на тиреоїдний статус та ефективність протитуберкульозної хіміотерапії у хворих на хіміорезистентний туберкульоз та тиреопатії. У статті проаналізовані результати порівняльного вивчення тиреоїдного статусу, рівня в крові селену до початку та наприкінці фази інтенсивної хіміотерапії, а також ефективність лікування у 30 хворих на хіміорезистентний туберкульоз та тиреопатії на тлі стандартної хіміотерапії та у 30 пацієнтів із цією ж коморбідною патологією, які отримували стандартну хіміотерапію у поєднанні з селенітом натрію. Установлено зниження рівнів вільного тироксину та селену та підвищення рівня тиреотропного гормону гіпофіза в сироватці крові в обох групах хворих до початку лікування. При компенсації селенодефіциту за допомогою селеніту натрію підвищився вміст вільного тироксину в групі спостереження. У контрольній групі під впливом протитуберкульозних препаратів відзначалося подальше зниження тиреоїдної функції після 8 місяців хіміотерапії. Висновки. Показники ефективності протитуберкульозної хіміотерапії були вищими в групі спостереження, пацієнти якої отримували селеніт натрію.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, туберкульоз, хіміотерапія, селен.

Matveieva S.L.

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### IMPACT OF SELENIUM DEFICIENCY COMPENSATION ON THE EFFICACY OF TREATMENT FOR DRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH THYROPATHY

**Summary.** The objective of the study was comparative analysis of the impact of selenium deficiency and its compensation on thyroid status and efficacy of antituberculosis chemotherapy in patients with drug-resistant tuberculosis and thyropathy. In the article we have analyzed the results of comparative study of thyroid status, level of selenium in the blood before and at the end of intensive chemotherapy, as well as the efficacy of the treatment in 30 patients with drug-resistant tuberculosis and thyropathy on the background of standardized chemotherapy and in 30 patients with the same comorbidity, who received standardized chemotherapy in combination with sodium selenite. We have observed the decrease in the levels of free thyroxine and selenium and increased levels of thyroid-stimulating hormone in blood plasma in both groups of patients before the treatment. The compensation of selenium deficiency increased the level of free thyroxine in the study group. In the control group, further decline of thyroid function under the influence of antituberculosis drugs was found in 8 months of the chemotherapy. Conclusions. Parameters of the efficacy of antituberculosis chemotherapy were higher in patients received sodium selenite.

**Key words:** thyroid gland, tuberculosis, chemotherapy, selenium.