



С.А. Черенко<sup>1</sup>, С.Л. Матвеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup> Харьковский национальный медицинский университет

## Причины нарушения тиреоидного гомеостаза при ко-инфекции туберкулез/ВИЧ

Состояние тиреоидного гомеостаза влияет на исходы противотуберкулезной химиотерапии. Известно о дисфункции щитовидной железы у ВИЧ-инфицированных. Так как данных о состоянии тиреоидного гомеостаза у лиц с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ вообще нет, цель исследования — сравнительное изучение изменений тиреоидного гомеостаза больных при ко-инфекции туберкулез/ВИЧ в сравнении с больными ВИЧ-негативным туберкулезом.

**Материалы и методы.** У 90 больных с впервые диагностированным деструктивным туберкулезом легких и у 30 больных с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез изучен тиреоидный статус: исследована эхоструктура щитовидной железы, иммуноферментативным методом в системном кровотоке определены уровни свободного тироксина, тиреотропного гормона и антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

**Результаты и обсуждение.** Установлены различные изменения объема и структуры щитовидной железы у 51,11 % больных туберкулезом и у 60,33 % больных с ко-инфекцией. Субклинический гипотиреоз, который устанавливали при превышении уровня тиреотропного гормона 4,2 мкМЕ/л, диагностирован у 13,33 % больных туберкулезом и у 17,64 % пациентов с ко-инфекцией. Аутоиммунный тиреоидит, который диагностировали при гетерогенности структуры железы и увеличении титра антител к тиреопероксидазе выше 30 Ед/мл, установлен у 13,33 % больных туберкулезом и у 33,33 % пациентов с ко-инфекцией. К причинам изменения тиреоидного гомеостаза при ко-инфекции можно отнести снижение индекса массы тела, истощение, белковую недостаточность, уменьшение количества клеток CD4, а также влияние высокоактивной антиретровирусной терапии, противотуберкулезной химиотерапии, развитие синдрома реконституции иммунитета, вовлечение в воспалительный процесс гипоталамических структур мозга.

**Выводы.** Высокая частота субклинического гипотиреоза при ко-инфекции предполагает необходимость в скрининге тиреоидной функции и ее коррекцию у этих больных в период сочетанной ВААРТ и противотуберкулезной химиотерапии.

### Ключевые слова

Туберкулез, ко-инфекция туберкулез/ВИЧ, тиреоидный гомеостаз, субклинический гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит.

Ко-инфекция ТБ/ВИЧ остается глобальной проблемой мирового здравоохранения, потенциальной пандемией в странах с высокой частотой ВИЧ/СПИД. Украина находится на концентрированной стадии эпидемии ВИЧ-инфекции. Особую опасность представляет сочета-

ние ВИЧ-инфекции с мультирезистентным туберкулезом [1]. Актуальность исследования причин нарушения гомеостаза, в том числе гормонального при туберкулезе у лиц, живущих с ВИЧ, обусловлена высокой частотой и эпидемиологической опасностью ко-инфекции. Уникальная роль щитовидной железы в создании противотуберкулезного иммунитета позволяет считать актуальным изучение ее структурных и

функциональных изменений при иммунодефицитных заболеваниях [7].

Ранее мы выявили изменения тиреоидного статуса у больных легочным туберкулезом различных клинических форм [2], а также нарушения гистологической структуры щитовидной железы умерших от туберкулеза легких [3]. Более чем у половины больных установлены различные модификации изменения объема и экоструктуры щитовидной железы [6]. У больных с такой патологией наблюдали достоверно более низкий уровень свободного тироксина и более высокое содержание тиреотропного гормона гипофиза в сравнении с группой больных туберкулезом без тиреопатий. Причем при патологических состояниях щитовидной железы отмечалось более тяжелое течение туберкулеза и снижался цитокиновый ответ на эту инфекцию [4, 8]. В то же время многие зарубежные авторы сообщают о различных аномалиях тиреоидной функции при ВИЧ-инфекции [8, 11, 14] с преобладанием ее гипофункции [9, 10]. Дисфункции щитовидной железы наблюдаются у 3,5–35 % ВИЧ-инфицированных [12, 15]. Предпринимаются попытки объяснения причин тиреоидной дисфункции у лиц, живущих с ВИЧ. Однако механизмы изменения тиреоидного статуса при ВИЧ-инфекции неизвестны [10].

Поскольку данных о состоянии тиреоидного гомеостаза у лиц с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ вообще нет, цель настоящего исследования — сравнительное изучение изменений тиреоидного гомеостаза у больных ВИЧ-негативным туберкулезом и при ко-инфекции туберкулез/ВИЧ.

### Материалы и методы

Объектом исследования была щитовидная железа, его субъектом — 120 больных туберкулезом (ТБ), из них 30 с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ (ТБ/ВИЧ). Средний возраст больных ТБ составил 35,39 года, с ко-инфекцией — 36,58 года, т. е. достоверной разницы между группами не отмечено. В обеих группах преобладали мужчины (более 70 %). В группе ТБ отмечалось абсолютное преобладание легочного туберкулеза, в основном его инфильтративной формы. У 53,33 % больных ТБ/ВИЧ диагностирован локальный легочный туберкулез (в основном инфильтративный), у 40,67 % — милиарный, часто генерализованный, и у 6 % — туберкулез лимфатической системы (внутригрудных и периферических лимфоузлов). Милиарный туберкулез нередко сопровождался туберкулезным менингитом (23,33 %), а также туберкулезом бронхов, трахеи, гортани, туберкулезным плев-

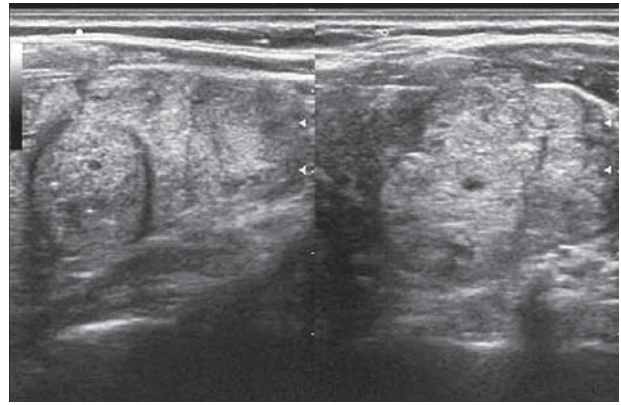


Рис. 1. Ультрасонограмма больного ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ. Аутоиммунный тиреоидит (мозаичная структура щитовидной железы)

ритом, туберкулезом внутригрудных и лимфатических узлов, кишечника и кожи.

Всем больным проведено ультразвуковое исследование экоструктуры щитовидной железы с помощью диагностического ультразвукового аппарата SSF-240A производства Toshiba Medical Systems. В обеих группах иммуноферментативным методом в системном кровотоке определены уровни свободного тироксина, тиреотропного гормона гипофиза, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе с помощью наборов производства ЗАТ «АЛКОР БИО» (Санкт-Петербург, Россия) на спектрофотометре Tecan Sunrise (Австрия).

### Результаты и обсуждение

При исследовании у 46 из 90 ВИЧ-негативных больных туберкулезом (51,11 %) и у 19 из 30 с ко-инфекцией (60,33 %) установлены различные изменения объема щитовидной железы в виде ее гипер- или гипоплазии с нарушением структуры или без. Нарушения структуры железы были представлены диффузными, диффузно-очаговыми или узловыми изменениями. У больных обеих групп преобладали диффузные изменения по типу аутоиммунного тиреоидита, т. е. на фоне снижения ее экзогенности наблюдались включения участков более высокой экзогенности; присутствовала картина так называемой мозаичности (рис. 1).

Показатели свободного тироксина ( $T_4$ св.) у больных туберкулезом обеих групп были на низко-нормальном уровне без достоверных различий и вне зависимости от серопозитивности (таблица). Уровень ТТГ у больных с ко-инфекцией был достоверно выше в сравнении с больными ВИЧ-негативным туберкулезом.

Уровень антител к тиреоглобулину был несколько выше нормального у всех больных, без

Таблица. Тиреодный статус у больных туберкулезом и с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ

Критерий тиреодного статуса	ВИЧ-негативные больные туберкулезом (n = 90)		Больные с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ (n = 30)		t	p
	x ± S	Дисперсия	x ± S	Дисперсия		
T <sub>4</sub> св., пмоль/л	13,23 ± 2,63	6,9187	12,23 ± 4,91	24,1518	0,8529	≥ 0,05
ТТГ, мкМЕ/мл	1,61 ± 1,46	2,1394	2,70 ± 1,09	1,1826	2,2801	≤ 0,05*
Ат к ТГ, Ед/мл	3,26 ± 3,66	13,4244	12,4 ± 32,30	1043,1099	1,6237	≥ 0,05
Ат к ТПО, Ед/мл	2,64 ± 2,08	4,3089	22,57 ± 46,15	2129,6434	2,5390	≤ 0,05*

Примечание. \* Разница между группами достоверна.

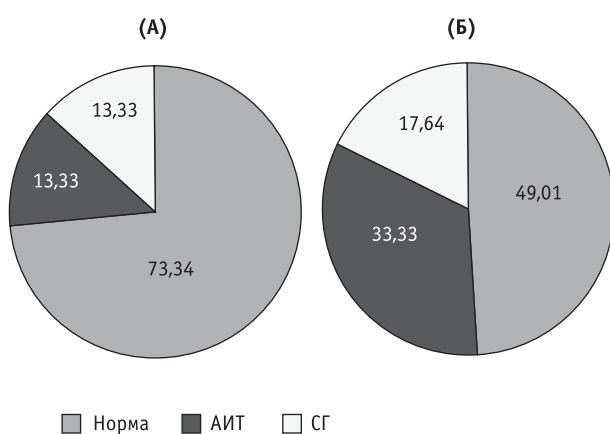


Рис. 2. Распределение тиреодной патологии у больных ВИЧ-негативным туберкулезом (А) и с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ (Б)

достоверной разницы между группами. Субклинический гипотиреоз, диагностированный при повышении уровня тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) выше 4,2 мкМЕ/мл, установлен у 12 больных ВИЧ-негативным туберкулезом (13,33 %) и у 6 пациентов с ко-инфекцией (17,64 %). Таким образом, субклинический гипотиреоз (СГ) достоверно чаще наблюдался у больных с ко-инфекцией туберкулез/ ВИЧ (рис. 2).

Аутоиммунный тиреодит, диагностированный при гетерогенности структуры железы и повышении титра антител к тиреопероксидазе выше 30 Ед/мл, установлен у 12 больных ВИЧ-негативным туберкулезом (13,33 %) и у 10 пациентов с ко-инфекцией (33,33 %) (см. рис. 2). Более выраженные изменения тиреодного статуса при ко-инфекции в сравнении с ВИЧ-негативными больными туберкулезом, по-видимому, можно объяснить более тяжелыми формами туберкулеза у лиц с ко-инфекцией, снижением индекса массы тела, истощением, белковой недостаточностью, а также сочетанием ВААРТ с противотуберкулезной инфекцией. Известно, что на тиреодную функцию может влиять

ВААРТ. Причем ингибиторы протеаз (ламивудин) могут вызывать гипотиреоз, а ингибиторы не нуклеозидных реверсивных транскриптаз (эфаверенз, сустива) — гипертиреоз [12]. Развитие аутоиммунного тиреодита в начале ВААРТ можно расценивать как проявление синдрома реконституции иммунитета. Противотуберкулезная терапия также может угнетать влияние на функцию щитовидной железы [5, 13]. Изменения тиреодного гомеостаза при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез могут быть связаны со снижением количества клеток CD4, которое прямо коррелирует с содержанием тироксина [6]. Кроме того, вовлечение в воспалительный или опухолевый процесс гипоталамической области мозга вирусом иммунодефицита человека, туберкулезным менингоэнцефалитом или другим оппортунистическим заболеванием может приводить к ослаблению гипоталамо-гипофизарно-тиреодной системы. К настоящему времени научный опыт не в состоянии с высокой степенью достоверности объяснить причины и дать адекватную оценку нарушениям тиреодного гомеостаза у этой категории больных. Однако высокая частота и патофизиологические особенности субклинического гипотиреоза у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом предполагают желательность тестирования тиреодной функции если не у всех больных, то по крайней мере у лиц, получающих ВААРТ и противотуберкулезную химиотерапию, особенно рифампицин, тиоамиды, ПАСК. Необходимы дальнейшие исследования для изучения эпидемиологии и последствий дисфункции щитовидной железы у пациентов с ко-инфекцией, а также разработка стандартов ее скрининга и компенсации.

## Выводы

1. У 60,33 % больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ установлены патологические структурно-функциональные изменения щитовидной железы.

2. Патологические изменения структуры щитовидной железы при ко-инфекции соответствовали таковым при аутоиммунном тиреоидите.

3. Субклинический гипотиреоз установлен у 17,64 % больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ.

4. Высокая частота тиреоидной патологии обосновывает необходимость в скрининге ее функции у лиц с ко-инфекцией, получающих ВААРТ в сочетании с противотуберкулезной химиотерапией.

## Список литературы

1. Закон України від 16 жовтня 2012 № 5451-VI «Про затвердження Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2012–2016 роки».
2. Матвеева С.Л. Результаты сравнительного изучения тиреоидного статуса больных с различными формами впервые выявленного туберкулеза легких // Пробл. эндокрин. патол. — 2009. — № 3. — С. 69–72.
3. Матвеева С.Л. Результаты комплексного исследования функции щитовидной железы у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2009. — № 2. — С. 105–108.
4. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железы // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2012. — № 2 (5). — С. 7–10.
5. Матвеева С.Л. Влияние противотуберкулезной химиотерапии на функциональное состояние щитовидной железы // Збірник наук. праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. — Вып. 16. — 2010. — С. 264–270.
6. Матвеева С.Л. Роль преморбидного тиреоидного статуса в формировании клеточного иммунитета и исходов химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких // Пробл. эндокрин. патол. — 2011. — № 3. — С. 35–43.
7. Матвеева С.Л., Черенко С.А., Шевченко О.С. и др. Нужен ли скрининг тиреоидного статуса при туберкулезе легких? // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2012, № 5 (45). — С. 64–69.
8. Черенко С.А., Матвеева С.Л. Корреляции между клиническим течением туберкулеза легких, функцией щитовидной железы и некоторыми цитокинами // Укр. пульмонолог. журн. — 2011. — № 2. — С. 35–38.
9. Beltran S., Lescure F.X., Desaillood R. et al. Increased prevalence of hypothyroidism among human immunodeficiency virus-infected patients: a need for screening // Clinical Infectious Diseases. — 2003. — Vol. 37, N 4. — P. 579–583.
10. Christopher J. Hoffmann, Todd T. Brown Thyroid Function Abnormalities in HIV-Infected Patients // Clinical Infectious Diseases. — 2007. — N 45. — P. 488–494.
11. Gagan J., Ganpat D., Gupta B.S. Abnormalities in the Thyroid Function Tests as Surrogate Marker of Advancing Hiv Infection in Infected Adults // J.A.P.I. — 2009. — Vol. 57. — N 7. — P. 508–509.
12. Grappin M., Piroth L., Verges B. et al. Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in HIV patients treated with highly active antiretroviral therapy // AIDS. — 2000. — Vol. 14, N 5. — P. 1070.
13. Hill A.R., Schmidt M.F., Schussler G.C. Rapid changes in thyrois function on tests upon treatment of tuberculosis // Tuber. Lung. Dis. — 1995. — Vol. 76. — P. 223–229.
14. Hoffmann C.J., Brown T.T. Thyroid Function Abnormalities in HIV-Infected Patients // Clin. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 45, N 4. — P. 488–494.
15. Qureshi A., Panahloo A., Seal L.J. Thyroid dysfunction in HIV // Endocrine Abstracts. — 2005. — N 10. — P. 95.

С.О. Черенко<sup>1</sup>, С.Л. Матвеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет

## Причини порушення тиреоїдного гомеостазу при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ

Стан тиреоїдного гомеостазу впливає на наслідки протитуберкульозної хіміотерапії. Відомо про дисфункцію щитоподібної залози у ВІЛ-інфікованих. Оскільки даних про стан тиреоїдного гомеостазу у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ бракує, мета дослідження — порівняльне вивчення змін тиреоїдного гомеостазу у хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ порівняно з хворими на ВІЛ-негативний туберкульоз.

**Матеріали та методи.** У 90 хворих з уперше діагностованим деструктивним туберкульозом легень та у 30 хворих з ко-інфекцією ВІЛ/туберкульоз вивчено тиреоїдний статус: досліджували ехоструктуру щитоподібної залози, імуноферментативним методом у системному кровоплинні визначали рівні вільного тироксину, тиреотропного гормона та антитіл до тиреоглобуліну й тиреопероксидази.

**Результати та обговорення.** Встановлено різні зміни об'єму та структури щитоподібної залози у 51,11% хворих на туберкульоз та у 60,33 % хворих із ко-інфекцією. Субклінічний гіпотиреоз, діагностований у разі підвищення рівня тиреотропного гормона понад 4,2 мкгМО/л, встановлено у 13,33 % хворих на туберкульоз та у 17,64 % хворих з ко-інфекцією. Автоімунний тиреоїдит, діагностований за наявності гетерогенності структури залози та підвищення титру антитіл до тиреопероксидази понад 30 Од/мл, встановлено у 13,33 % хворих на туберкульоз та у 33,33 % пацієнтів з ко-інфекцією.



До причин зміни тиреоїдного гомеостазу у хворих з ко-інфекцією можна зарахувати зниження індексу маси тіла, виснаження, білкову недостатність, зменшення кількості клітин CD4, а також вплив високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ), протитуберкульозної хіміотерапії, розвиток синдрому реконституції імунітету, залучення у запальний процес гіпоталамічних структур мозку.

**Висновки.** Висока частота субклінічного гіпотиреозу у хворих з ко-інфекцією свідчить про потребу в скринінгу тиреоїдної функції та її корекції у цих хворих у період поєднаної ВААРТ та протитуберкульозної хіміотерапії.

**Ключові слова:** туберкульоз, ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, тиреоїдний гомеостаз, субклінічний гіпотиреоз, автоімунний тиреоїдит.

S.A. Cherenko<sup>1</sup>, S.L. Matveyeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SO «National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

## The causes of thyroid dysfunction in patients with tuberculosis/HIV co-infection

The state of thyroid homeostasis influences on the outcomes of antituberculosis treatment. Thyroid dysfunction in HIV infection is well known. As the data of homeostasis in patients with tuberculosis/HIV co-infection is absolutely absent the objective of the research is to study the changes of thyroid homeostasis in the patients with tuberculosis/HIV co-infection in comparison to the HIV-negative tuberculosis patients.

**Materials and methods.** 90 patients with newly diagnosed cavitary tuberculosis and 30 patients with tuberculosis/HIV co-infection were studied to assess thyroid state: echostructure of thyroid gland was examined; the levels of free thyroxin, thyroid stimulating hormone, antibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidases in the serum were defined by immune-enzyme method.

**Results and discussion.** Different changes of thyroid volume and structure were specified in 51.11 % of tuberculosis patients and in 60.33 % of patients with co-infection. Subclinical hypothyroidism was diagnosed when the level of thyroid stimulating hormone was higher than 4.2 mkg IU/l and was present in 13.33 % of tuberculosis patients and in 17.64 % of patients with co-infection. Autoimmune thyroiditis was diagnosed with heterogeneity of structure and increased level of antibodies to thyroid peroxidases more than 30 U/ml and was present in 13.33 % of tuberculosis patients and in 33.33 % of patients with co-infection.

The causes of changes of thyroid homeostasis in patients with co-infection include decrease of index of body weight, protein insufficiency, wasting, increase of CD4<sup>+</sup> cells and influence of highly active antiretroviral therapy (HAART), antituberculosis therapy, development of immunity reconstitution syndrome, involvement of hypothalamic structure of brain.

**Conclusions.** High frequency of subclinical hypothyroidism in patient with co-infection suggests providing screening of thyroid function and its correction in these patients during the period of combined HAART and antituberculosis treatment.

**Key words:** tuberculosis, tuberculosis/HIV co-infection, thyroid homeostasis, subclinical hypothyroidism, autoimmune thyroiditis.

---

### Контактна інформація:

Матвеева Світлана Леонідівна, доц. кафедри фтизіатрії і пульмонології  
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4  
E-mail: matveeva\_s@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 4 грудня 2013 р.