



С.Л. Матвеева

Харьковский национальный медицинский университет

Влияние функционального состояния щитовидной железы на показатели иммунитета больных туберкулезом

Цель работы — анализ роли тиреоидного статуса в формировании противотуберкулезного иммунитета.

Материалы и методы. Обследованы 60 больных деструктивным туберкулезом легких в возрасте от 18 до 70 лет, у 30 из которых диагностирован аутоиммунный тиреоидит с субклиническим гипотиреозом. Иммунологическое исследование проводили до начала лечения и в конце фазы интенсивной терапии. Оценивали состояние Т- и В-систем иммунитета, естественных киллеров.

Результаты и обсуждение. Результаты проливают новый свет на механизмы, с помощью которых эндокринная система способна влиять на выраженность иммунитета.

Выводы. Аутоиммунный тиреоидит с субклиническим гипотиреозом приводит к супрессии клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных туберкулезом, что объясняет менее благоприятные исходы противотуберкулезной химиотерапии у больных с сочетанной патологией.

Ключевые слова

Туберкулез, аутоиммунный тиреоидит, субклинический гипотиреоз, иммунитет.

Гормоны щитовидной железы прямыми и непрямыми путями влияют на течение клеточных и гуморальных реакций сложного и продолжительного противотуберкулезного иммунитета. При этом секреция гормонов щитовидной железы вовлекается в хорошо настроенный регуляторный механизм, который включает структуры центральной нервной системы. Описано участие тиреоидных гормонов в первичном и вторичном лимфопоэзе [10, 11]. Тиреоидные гормоны вовлекаются в иммунную систему поддержания гомеостаза в ответ на изменение среды или иммуносупрессии, опосредованной стрессом [8, 9]. Присутствие трийодтиронина было продемонстрировано в лимфоцитах, моноцитах, макрофагах и гранулоцитах перитонеальной жидкости и крови крыс [7]. Эти экстра tiroидальные источники трийодтиронина регулируются тиреотропным гормоном гипофиза и необходимы для поддержки клеточ-

ной пролиферации и нормального статуса иммунной системы [6]. Гипотиреоз у людей и индуцированный в эксперименте антитиреоидными агентами или тиреоидэктомией связан с уменьшением активности грудной железы, селезенки и инволюцией лимфатических узлов и супрессированным гуморальным и клеточно-опосредованным иммунными ответами [14].

При туберкулезе иммунный ответ на этиологический агент реализуется как для защиты, так и для развития патологии. Таким образом, исход химиотерапии туберкулезного процесса зависит не только от адекватности лечения, но и от взаимоотношений иммунной и эндокринной систем организма. Ранее нами показано влияние тиреоидного статуса на течение туберкулеза и исходы химиотерапии у различных групп больных [2, 3, 5]. Однако механизмы этого влияния остаются неясными. Для уточнения механизмов влияния тиреоидного статуса на течение и исходы туберкулеза актуально изучение иммунного ответа при патологии щитовидной железы с изменением ее функции у больных туберкулезом.

Таблиця 1. Характер изменений состояния Т-системы иммунитета больных туберкулезом легких в динамике лечения в зависимости от тиреоидного статуса

Показатель	ТБ + АИТ с СГ (основная группа) (n = 30)		ТБ (контрольная группа) (n = 30)	
	До лечения	В конце ИФ	До лечения	В конце ИФ
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,4 ± 0,92	5,40 ± 0,94	9,88 ± 0,43*	7,72 ± 0,62**
Мононуклеары, %	31,53 ± 3,66	40,33 ± 3,43	39,37 ± 3,51*	39,03 ± 3,35
CD3, %	45,47 ± 3,29	52,40 ± 2,79	53,87 ± 3,43*	57,43 ± 3,07
CD4, %	23,27 ± 3,28	28,10 ± 3,00	29,62 ± 3,31*	34,70 ± 3,79**
CD8, %	17,83 ± 1,83	18,63 ± 2,94	16,13 ± 1,66	16,13 ± 2,74
ИРИ	1,3 ± 1,79	1,51 ± 1,02	1,84 ± 1,99	2,15 ± 1,38

Примечание. * Разница достоверна между показателями групп (p < 0,05); ** разница достоверна между показателями внутри группы (p < 0,05).

Цель работы — анализ роли тиреоидного статуса в формировании противотуберкулезного иммунитета.

Материалы и методы

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской темы «Изучение механизмов и определение маркеров благоприятного и неблагоприятного течения туберкулеза» (№ государственной регистрации 0113U002283).

Под нашим наблюдением находились 60 больных деструктивным туберкулезом легких, лечившихся в Харьковском областном противотуберкулезном диспансере № 1. Все пациенты подписали информационное согласие на участие в исследовании. Больные были разделены на две группы. Тридцать больных, составившие основную группу, страдали сопутствующим заболеванием — хроническим аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) с субклиническим гипотиреозом (СГ). Возраст больных был от 18 до 60 лет и в среднем составил 34,5 года. Мужчин было 76 %, женщин — 24 %. В контрольную группу вошли пациенты с нормальными структурой и функцией щитовидной железы. Возраст больных был от 18 до 60 лет и в среднем составил 34,5 года. Мужчин было 75 %, женщин — 25 %. Таким образом, группы сравнения не отличались друг от друга по возрасту, гендерному составу и заболеваниям. Больным назначали режимы химиотерапии согласно Унифицированному клиническому протоколу оказания медицинской помощи больным туберкулезом [4].

Иммунологическое исследование периферической крови больных основной и контрольной групп проводили до начала лечения и в конце фазы интенсивной терапии — после приема 60 суточных доз противотуберкулезных химиопрепаратов.

Оценивали состояние Т- и В-систем иммунитета, естественных киллеров. Проводили фенотипирование лимфоцитов и определяли относи-

тельное содержание Т-клеток (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺-лимфоцитов), цитотоксичных Т-клеток (CD8⁺-лимфоцитов), В-лимфоцитов (CD19⁺-лимфоцитов) и естественных киллеров (CD16⁺-лимфоцитов). Функционирование В-клеток оценивали по уровням сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G, которые определяли иммуноферментативным методом.

Цифровой материал проверен на нормальное распределение величин [1], на основании чего определяли варианты статистической обработки методами параметрической (t-тесты Стьюдента) и непараметрической (U-критерии Уилкоксона) статистики с помощью лицензионного пакета программ Microsoft Office Professional 2007. Результаты представляли в виде количества больных в группе (M), среднеарифметического значения (n), ошибки среднеарифметического значения (m). Критериальные значения вычисляли по уровню значения p < 0,05.

Результаты и обсуждение

При исследовании иммунной системы выявлены отклонения показателей клеточного звена иммунитета в обеих группах больных. Обращает внимание более низкая реактивность лейкоцитов в группе наблюдения и достоверное снижение по сравнению с контролем уровней мононуклеаров и пан-Т-лимфоцитов (CD3). Снижение субпопуляций Т-лимфоцитов CD4 — клеток с хелперной активностью и CD8 — клеток с киллерно-супрессорной активностью, выполняющих регуляторную функцию, свидетельствует о недостаточности клеточного звена иммунитета у больных туберкулезом (табл. 1). Причем более выраженное снижение субпопуляций CD4 отмечалось у больных туберкулезом, страдающих АИТ со снижением функции щитовидной железы.

В обеих группах отмечалось повышение уровня иммуноглобулина класса G, что свидетельствует о прогрессировании туберкулезного процес-

Таблиця 2. Характер изменений состояния В-системы иммунитета больных туберкулезом легких в динамике лечения в зависимости от тиреоидного статуса

Показатель	n	ТБ + АИТ с СГ (основная группа) (n = 30)		ТБ (контрольная группа) (n = 30)	
		До лечения	В конце ИФ	До лечения	В конце ИФ
CD19	30	14,83 ± 2,78	17,34 ± 3,34	17,57 ± 2,18	16,83 ± 3,29
NK-клетки (CD16)	30	15,60 ± 0,86	15,87 ± 1,48	16,93 ± 1,68	25,27 ± 0,74*#
IgA	30	1,50 ± 0,47	1,63 ± 0,50	3,12 ± 1,06*	3,01 ± 0,61*
IgM	30	0,59 ± 0,47	0,63 ± 0,34	2,99 ± 0,57*	2,7 ± 0,76*
IgG	30	15,21 ± 0,83	15,25 ± 1,07	19,34 ± 1,04*	19,36 ± 1,20*

Примечание. *Разница достоверна между показателями групп ($p < 0,05$); #разница достоверна между показателями внутри группы ($p < 0,05$).

са (табл. 2). Причем в контрольной группе у пациентов с ненарушенной функцией щитовидной железы отмечались достоверно более высокие уровни иммуноглобулина IgG как базального, так и в конце фазы интенсивной терапии. В контрольной группе также были более высокие, чем в норме, уровни иммуноглобулинов классов А и М. В основной группе были низкие уровни иммуноглобулинов IgA и IgM в сравнении с нормой и с достоверной разницей по сравнению с контролем.

Таким образом, в основной группе больных с АИТ и субклиническим гипотиреозом отмечались более низкие уровни IgA, IgM и IgG по сравнению с контрольной, что является характерным признаком аутоиммунного процесса. Результаты объясняются ингибирующим влиянием гипотиреоза на гуморальный иммунитет [15]. В процессе фазы интенсивной химиотерапии наблюдалось повышение уровня естественных киллеров в контрольной группе лиц без патологии щитовидной железы. Эти результаты, а также данные о влиянии назначения тиреоидного гормона *in vivo* and *in vitro* на активность NK-клеток [13] указывают на важную роль тиреоидных гормонов в модуляции активности естественных киллеров. Достоверно значимых колебаний других показателей гуморального иммунитета не отмечено ни в одной из групп.

Список литературы

1. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.— К.: Морйон, 2000.— 320 с.
2. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железы // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2011.— № 2 (5).— С. 39–44.
3. 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.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкулез.— Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1091.

Полученные результаты согласуются с другими исследованиями [12], демонстрирующими положительную ассоциацию концентрации тиреоидного гормона с маркерами воспаления, NK-подобными Т-клетками, экспрессией интерлейкина-6 активированными моноцитами, процентом памяти Т-лимфоцитов и более высокой плотностью рецепторов к интерлейкину-2 в Т-клетках и таким образом проливают новый свет на механизмы, с помощью которых эндокринная система способна влиять на выраженность иммунитета.

Выводы

У больных туберкулезом с АИТ и СТ более низкая реактивность лейкоцитов в сравнении с контролем.

При сочетании АИТ с СТ наблюдается достоверное снижение по сравнению с контролем уровней мононуклеаров и пан-Т-лимфоцитов (CD3), а также субпопуляций Т-лимфоцитов CD4 — клеток с хелперной активностью.

У больных туберкулезом с АИТ и СГ снижена реактивность гуморального звена иммунитета.

Менее благоприятные исходы противотуберкулезной химиотерапии у лиц с ослаблением тиреоидного статуса связаны с супрессией клеточного и гуморального иммунитета.

5. Черненко 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.
6. Csaba G., Pallinger E. Thyrotropic hormone (TSH) regulation of triiodothyronine (T3) concentration in immune cells // Inflamm. Res.— 2009.— Vol. 58.— P. 151–154.
7. Csaba G., Rjvaca P., Pallinger E. Immunologically demonstrable hormones and hormone-like molecules in rat white blood cells and mast cells // Cell Biol. Internat.— 2004.— Vol. 28.— P. 487–490.
8. Davis S.L. Environmental modulation of the immune system via the endocrine system // Domest. Anim. Endocrinol.— 1998.— Vol. 15.— P. 283–289.
9. Dorshkind K., Horseman N.D. The roles of prolactin, growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency // Endocrine. Rev.— 2000.— Vol. 21.— P. 292–312.

10. Fabris N., Mocchegiani E., Provinciali M. Pituitary thyroid axis and immune system: a reciprocal neuroendocrine immune interaction // *Horm. Re.*— 1995.— Vol. 43.— P. 29–38.
11. Foster M.P., Jensen E.R., Montecino-Rodríguez E. et al. Humoral and cell-mediated immunity in mice with genetic deficiencies of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones // *Clin. Immunol.*— 2000.— Vol. 96.— P. 140–149.
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 55–70 years // *J. Endocrinol.*— 2009.— Vol. 202.— P. 55–63.
13. Provinciali M., Muzzioli M., Di Stefano G., Fabris N. Recovery of spleen cell natural killer activity by thyroid hormone treatment in old mice // *Nat. Immun. Cell Growth Regul.*— 1991.— Vol. 10 (4).— P. 226–236.
14. Silbestein S., Vogl A.M., Bonfiglio J.J. et al. Immunology: signal transduction, and behavior in hypothalamic-pituitary-adrenal axis-related genetic mouse models // *Ann. NY Acad. Sc.*— 2009.— Vol. 1153.— P. 120–130.
15. Stagi S., Azzari C., Bindi G. et al. Undetectable serum IgA and low IgM concentrations in children with congenital hypothyroidism // *Clin. Immunol.*— 2005.— Vol. 116.— P. 94–98.

С.Л. Матвєєва

Харківський національний медичний університет

Вплив функціонального стану щитоподібної залози на показники імунітету у хворих на туберкульоз

Мета роботи — аналіз ролі тиреоїдного статусу у формуванні протитуберкульозного імунітету.

Матеріали та методи. Обстежено 60 хворих на деструктивний туберкульоз легень віком від 18 до 70 років, у 30 з яких діагностовано автоімунний тиреоїдит із субклінічним гіпотиреозом. Імунологічне дослідження проводили до початку лікування та наприкінці фази інтенсивної терапії. Оцінювали стан Т- і В-систем імунітету, природних кілерів.

Результати та обговорення. Результати висвітлюють механізми, за допомогою яких ендокринна система здатна впливати на виразність імунітету.

Висновки. Автоімунний тиреоїдит із субклінічним гіпотиреозом призводить до супресії клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на туберкульоз, що пояснює менш сприятливі наслідки протитуберкульозної хіміотерапії у хворих з поєднаною патологією.

Ключові слова: туберкульоз, автоімунний тиреоїдит, субклінічний гіпотиреоз, імунітет.

S.L. Matveyeva

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Influence of thyroid function activity on the indexes of immunity in tuberculosis patients

Objective — to analysis of the role of thyroid state in the formation of anti tuberculosis immunity.

Materials and methods. 60 patients with destructive pulmonary tuberculosis were examined between the ages of 18 to 70 years, among them 30 patients were diagnosed suffering from an autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism. Immunological investigations were performed before and at the end of the phase of intensive therapy. The state of T and B systems of immunity and natural killers were estimated.

Results and discussion. The results highlighted the mechanisms with the help of which endocrine system is able to influence the strengthening of the immunity.

Conclusions. Autoimmune thyroiditis with subclinical hypothyroidism leads to the suppression of the Tcell and humeral immunity in tuberculosis patients. This explains less successful results in antituberculosis chemotherapy in patients with comorbidity.

Key words: tuberculosis, autoimmune thyroiditis, subclinical hypothyroidism, immunity.

Контактна інформація:

Матвєєва Світлана Леонідівна, к. мед. н., доц. кафедри фтизіатрії і пульмонології
61022, Харків, просп. Науки, 4
E-mail: matveyeva_s@mail.ru

Стаття надійшла до редакції 11 березня 2016 р.