



С.Л. Матвеева

Харьковский национальный медицинский университет

Влияние структурно-функциональных изменений щитовидной железы на клиническое течение туберкулеза и исходы химиотерапии при сопутствующем сахарном диабете

Цель работы — изучение структуры и функции щитовидной железы у больных туберкулезом (ТБ) легких и сахарным диабетом (СД) и исходы химиотерапии в зависимости от тиреоидного статуса.

Материалы и методы. У 60 больных ТБ легких и СД проведено ультразвуковое исследование эхоструктуры щитовидной железы. В сыворотке крови иммуноферментативным методом определены уровни свободного тироксина, тиреотропного гормона гипофиза, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Тяжесть клинического течения ТБ определяли по ранее разработанной авторами методике оценки основных клинических проявлений туберкулезного процесса.

Результаты и обсуждение. Тиреоидная патология по типу аутоиммунного тиреоидита с явлениями субклинического гипотиреоза выявлена у 66,67 % обследованных. Клинические проявления ТБ были более тяжелыми у больных с патологией щитовидной железы. Темпы прекращения симптомов интоксикации, абацеллирования мокроты и рассасывания инфильтративных изменений в легких в конце фазы интенсивной терапии были достоверно выше в группе больных без патологии щитовидной железы. Разработан алгоритм скрининга тиреоидного гомеостаза у больных ТБ и СД.

Выводы. У 66,67 % больных ТБ легких и СД отмечаются структурные изменения щитовидной железы по типу аутоиммунного тиреоидита с явлениями субклинического гипотиреоза. Патология щитовидной железы у больных ТБ и СД негативно отражается как на клинической тяжести ТБ, так и исходах противотуберкулезной химиотерапии. Больным ТБ с сопутствующим СД полезно тестирование тиреоидного гомеостаза по предлагаемому алгоритму.

Ключевые слова

Туберкулез легких, щитовидная железа, исходы химиотерапии, алгоритм скрининга тиреоидного гомеостаза.

Пациенты, страдающие сахарным диабетом (СД), заболевают туберкулезом (ТБ) легких в 5–11 раз чаще, чем лица с ненарушенным углеводным обменом [1]. Возникновению и тяжелому течению ТБ легких способствуют изменения, обусловленные СД: оксидативный стресс, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов и другие нарушения иммунологического состояния больного, ацидоз тканей, расстройства углеводного, жирового, белкового и минерального

обменов, изменение реактивности. СД является предиктором неблагоприятного исхода противотуберкулезной химиотерапии [7, 9] и фактором 5-кратного риска смерти больного от ТБ [10]. Заболевания щитовидной железы встречаются у 11–30 % больных СД, в основном при СД 1-го типа и преимущественно у женщин [12, 13]. Самыми распространенными среди них являются аутоиммунные заболевания (тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвса) [14]. Взаимоотношения между расстройствами функции щитовидной железы и СД характеризуются комплек-

сом взаємозависимых реакций. Резистентность к инсулину может увеличить частоту узлообразования в щитовидной железе. Гипертиреоз ослабляет контроль гликемии при СД, в то время как гипотиреоз может усиливать чувствительность к гипогликемии, что затрудняет компенсацию углеводного обмена. Кроме того, тиреоидные гормоны могут ухудшать углеводный обмен посредством их взаимодействия с лептином, адипонектином и гастринами. Тиреоидная дисфункция может ухудшать течение СД и способствовать прогрессированию сосудистых осложнений, таких как нефропатия и ретинопатия [11]. Патология щитовидной железы также может ухудшить течение ТБ и исходы противотуберкулезной химиотерапии [2, 5], что связано с супрессивным влиянием дефицита тиреоидных гормонов на напряженность Т-клеточного иммунитета [3]. Данные обстоятельства делают актуальными любые усилия в исследовании особенностей течения ТБ и результатов его лечения у пациентов с СД и патологией щитовидной железы.

Цель работы — изучение структуры и функции щитовидной железы у больных деструктивным туберкулезом (ДТБ) легких с сопутствующим СД и исходы химиотерапии этих больных в зависимости от тиреоидного статуса.

Материалы и методы

Работа проведена в рамках научно-исследовательской темы «Изучение механизмов и определение маркеров благоприятного и неблагоприятного течения туберкулеза» (№ 0113U 002283). В исследование включено 60 больных ДТБ легких и СД, лечившихся в стационаре Харьковского областного противотуберкулезного диспансера № 1.

До начала лечения больным проведено ультразвуковое исследование эхоструктуры щитовидной железы с помощью диагностического ультразвукового аппарата SSF-240A производства Toshiba Medical Systems в режиме реального времени с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц. В сыворотке крови больных иммуноферментативным методом с помощью наборов производства ЗАТ «АЛКОР БИО» соответственно «Тироид ИФА-свободный Т₄», «Тироид ИФА-ТТГ-1», «Тироид ИФА-атТГ-1» и «Тироид ИФА-атТПО» на спектрофотометре Tecan Sunrise (Австрия) определены уровни свободного тироксина (св.Т₄), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО). Тяжесть клинического течения ТБ оценивали по ранее разработанной нами методике критериев балльной

оценки основных клинических проявлений туберкулезного процесса [4].

Статистическая обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики при помощи стандартизованного пакета расчетов Microsoft Excel XP. Вероятность расхождения средних величин определяли по t-критерию Стьюдента. Корреляционную связь между линейными параметрами — по показателю Пирсона. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

У 40 (66,67 %) больных выявлена патология структуры с изменениями ее объема или без них. При изучении акустической плотности отмечено превалирование ее гипоэхогенного варианта со множественными участками изогенности и гиперэхогенности, что создавало впечатление картины аутоиммунного тиреоидита (АИТ). У 14 пациентов при этом не отмечалось изменений объема щитовидной железы. У 6 пациентов структурные признаки АИТ сочетались с ее гипоплазией (атрофический вариант), у 15 отмечалась гипертрофия щитовидной железы I и II степени, у 5 диффузное увеличение сопровождалось наличием узлов (смешанный зоб). У 20 (33,33 %) больных не обнаружено изменений структуры и объема щитовидной железы. По нашим данным, патологические структурные изменения щитовидной железы были у 66,67 % больных ТБ с сопутствующим СД. Другие исследователи структурные поражения щитовидной железы выявили у 88,6 % больных СД 2-го типа без ожирения и у 92 % — с ожирением [6]. Для сравнительного изучения гормонального и иммунного профилей пациенты были разделены на две группы. В группу наблюдения вошли 40 больных ТБ с сопутствующим СД и патологическими изменениями структуры щитовидной железы (ПЩЖ) (ТБ + СД + ПЩЖ). Группу сравнения составили 20 больных ТБ с сопутствующим СД без ПЩЖ (ТБ + СД).

Все больные были в возрасте от 18 до 68 лет (32 мужчины и 28 женщин). У всех диагностирован ДТБ легких с бактериовыделением, преимущественно инфильтративная форма, кроме одного пациента с диссеминированным ТБ легких. У 35 (58,33 %) больных диагностирован СД 1-го типа, у остальных 25 (41,67 %) — СД 2-го типа со вторичной инсулиновой зависимостью у 12 (48,0 %). У 12 (20 %) больных СД диагностирован одновременно с ТБ легких. У остальных 40 (80 %) больных длительность СД до момента выявления ТБ составила от 2 до 7 лет. ПЩЖ

Таблиця 1. Гендерно-візастний склад пацієнтів і структура захворюваності СД

Гендер і візаст, роки	Група спостереження (ТБ + СД + ПЩЖ), n = 40		Група порівняння (ТБ + СД), n = 20	
	Мужчини	Жінки	Мужчини	Жінки
18–20	2	1	1	1
21–30	2	3	1	1
31–40	5	2	6	2
41–50	2	4	2	1
51–60	1	15	2	1
61–70	1	2	2	—
СД 1-го типу	12	6	12	5
СД 2-го типу	1	21	2	1

Таблиця 2. Тиреоїдний профіль хворих ТБ і супутніми СД в залежності від структурних змін щитовидної залози

Група	св.Т ₄ (пмоль/л)	ТТГ (мкЕд/мл)	Антител к ТГ (Ед/мл)	Антител к ТПО (Ед/мл)
Спостереження: ТБ + СД + ПЩЖ (n = 40)	8,42 ± 1,69	4,44 ± 0,91	8,41 ± 5,56	138,35 ± 8,96
Порівняння: ТБ + СД (n = 20)	12,95 ± 2,66*	2,68 ± 0,89*	9,46 ± 7,14	22,88 ± 9,55*

Примечание. * Достоверная разница показателей между группами ($p \leq 0,5$).

Таблиця 3. Оцінка тяжкості клінічного течення туберкульозного процесу у хворих СД в залежності від тиреоїдного статусу, бали

Клінічні критерії	Група спостереження (ТБ + СД + ПЩЖ), n = 40	Група порівняння (ТБ + СД), n = 20	p
Інтоксикація	6,57 ± 1,03	3,88 ± 0,95	< 0,05
Бронхолегочний синдром	7,65 ± 1,04	4,95 ± 0,98	< 0,05
Рентгенологічна картина	5,79 ± 0,76	3,00 ± 0,83	< 0,05
Масивність бактеріовиділення	2,98 ± 0,82	3,25 ± 0,76	> 0,05
Сумарна оцінка тяжкості клінічних проявів	22,99 ± 0,91	15,08 ± 0,88	< 0,05

чаще выявляли у жінок: у 6 (19,35 %) — в візасті від 18 до 40 років (середній візаст 28,33 років) при СД 1-го типу, причеи у 3 із них діагност АИТ бул поставлен после родов и наблюдался еще до выявления ТБ, и у 21 женщины в климактерии в візасті від 42 до 62 років (середній візаст 53,41 років) при СД 2-го типу. ПЩЖ зареєстровані у 13 чоловіків, в основному молодих, при СД 1-го типу (табл. 1).

Результати дослідження гормонального профіля обоєх груп представлені в табл. 2.

В обоєх групах хворих ТБ з супутніми СД відзначаються низько-нормальні значення вільного тироксину з достовірно бoлее низьким середнім рівнем св.Т₄ в групі хворих з дифузними змінами структури щитовидної залози: (8,42 ± 1,69) пмоль/л. В групі порівняння — (12,95 ± 2,66) пмоль/л. В групі спостереження також зареєстрован патологічно високий рівень ТТГ — (4,44 ± 0,91) мкЕд/мл — з достовірним відхиленням при сопоставленні з групою порівняння — (2,68 ± 0,89) мкЕд/мл

(см. табл. 1). Зареєстровані зміни вказують на субклінічний гіпотиреоз у пацієнтів із групи спостереження. Не відзначено виражених змін і достовірних відмін між групами в рівні антител к ТГ. При цьому зареєстрован високий рівень антител к ТПО в групі спостереження — (138,35 ± 8,96) Ед/мл. Значительно перевищен этот показатель в групі порівняння — (22,88 ± 9,55) Ед/мл. Таким образом, зміни відповідають АИТ у хворих в групі спостереження на основі як гормонального критерію (субклінічний гіпотиреоз), так і імунологічного (позвищення рівня антител к ТПО). При оцінці тяжкості клінічних проявів ТБ (табл. 3) встановлено, що при однакової масивності бактеріовиділення в обоєх групах симптоми інтоксикації бoлее виражені в групі спостереження. Проявлення бронхо-легочні також були бoлее значительними в этой групі, що зв'язано з бoлее обширними інфільтративними і деструктивними змінами в легенях. Таким образом, бoлее

Таблиця 4. Оцінка ефективності лікування больних ТБ з супутнім СД в кінці інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії

Група	Исчезновение клинических симптомов		Срок, мес	Прекращение бактериовыделения		Улучшение рентгенологических показателей	
	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%
Наблюдения (ТБ + СД + ПЩЖ), n = 40	32	80,00	2,20 ± 0,15	25	62,50	36	90
Сравнения (ТБ + СД), n = 20	18	90,0	1,71 ± 0,10*	15	75,00	20	100

Примечание. * Межгрупповое значение достоверно отличается ($p < 0,05$).



Рисунок. Алгоритм скрининга тиреоидной функции у больных туберкулезом и сахарным диабетом

тяжелое клиническое течение ТБ отмечалось в группе наблюдения.

При сравнительном анализе эффективности лечения больные ТБ с сопутствующим СД (табл. 4) установлено, что ПЩЖ неблагоприятно влияет на исходы лечения ТБ. К концу интенсивной фазы химиотерапии в группе с ПЩЖ наблюдалось на 10,0 % меньше больных с исчезновением клинической манифестации по сравнению с группой без таких нарушений. Средний срок исчезновения клинических симптомов был на 0,5 мес больше в группе наблюдения. Больных с абациллированием мокроты к концу интенсивной фазы лечения в группе наблюдения было на 12,50 % больше, чем сравнения.

В группе наблюдения улучшение рентгенологических показателей в виде частичного рассасывания инфильтрации и очагов, а также уменьшения в размерах или заживления деструкций в конце фазы интенсивной химиотерапии наступило у 36 больных (90 %), что на 10,0 % ниже при сопоставлении с группой сравнения, в которой к концу фазы интенсивной терапии позитивные сдвиги в рентгенологической картине наблюдались у всех больных. Полученные данные демонстрируют негативное влияние ПЩЖ на течение

и исходы химиотерапии ДТБ легких при сопутствующем СД. Результаты обосновывают полезность системного тестирования тиреоидной ПЩЖ и коррекции субклинического гипотиреоза, что должно восстанавливать тиреоидный гомеостаз и способствовать эффективности протитуберкульозной химиотерапии больных с сопутствующим СД. Однако четких указаний по скринингу тиреоидной функции щитовидной железы у больных ТБ с сопутствующим СД, как и у больных только СД, нет [12].

Для оценки тиреоидного гомеостаза необходимо оценить как функцию, так и структуру щитовидной железы. Часто щитовидная железа может иметь идеальную структуру при нарушенной функции или нормально функционировать при грубых структурных изменениях. Нам представляется целесообразным следующий алгоритм скрининга тиреоидной функции у больных с обсуждаемой сопутствующей патологией: прежде всего необходимо пальпаторное исследование (определить расположение, симметричность, состояние кожи над щитовидной железой, болезненность, плотность, однородность, пальпируемые образования, лимфоузлы). При затруднении пальпации следует обеспечить УЗИ щитовидной железы (определить расположение, форму, размеры и объемы долей, суммарный объем железы, структуру, фокальные образования). Из гормональных исследований для скрининга достаточно провести исследование содержания ТТГ. И лишь при повышении или снижении уровня ТТГ исследовать содержание свободного тироксина и определить антитела к ТГ и ТПО. Приоритетными группами для исследования тиреоидного гомеостаза у больных ТБ с сопутствующим СД должны стать пациенты обоего пола при СД 1-го типа и женщины в послеродовой и климактерический периоды (рисунок).

Выводы

1. У 66,67 % больных туберкулезом легких и сахарным диабетом отмечаются структурные изменения щитовидной железы по типу аутоим-

мунного тиреоїдита с явленнями субклінічного гіпотиреоза.

2. Патологія щитовидної залози у больних туберкульозом і сахарним діабетом негативно отражається як на клінічному теченні туберкульоза, так і исходах протитуберкульозної

хіміотерапії, замедляючи процеси купірування інтоксикації, рассасывання інфільтративних змін і время абацилювання.

3. Больним туберкульозом с супуттвующим сахарним діабетом полезно тестирование тиреоїдного гомеостазу по предлагаемому алгоритму.

Конфлікт інтересів відсутній.

Список літератури

1. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Патофизиологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 3. — С. 5–10.
2. Матвеева С.Л. Роль преморбидного тиреоїдного статусу в формировании клеточного иммунитета и исходов химиотерапии у больнх деструктивным туберкульозом легких // Пробл. эндокрин. патол. — 2011. — № 3. — С. 35–43.
3. Матвеева С.Л. Влияние функционального состояния щитовидной железы на состояние всех звеньев протитуберкульозного иммунитета // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2016. — № 2 (25). — С. 40–43.
4. 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.
5. Черенько 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.
6. Юзвенко Т.Ю. Частота структурных уражень щитоподібної залози у хворих на цукровий діабет 2-го типу // Міжнар. ендокринол. журн. — 2015. — № 1 (65). С. 19–22.
7. Baker M.A., Harries A.D., Jeon C.Y. et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. — 2016. — № 4 (27). — С. 66–79.
8. Dora J.M., Machado W.E., Rheinheimer J. et al. Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: case-control study and meta-analysis // Eur. J. Endocrin. — 2010. — Vol. 163. — P. 427–434.
9. Faurholt-Jepsen D., Range N., Praygod G. et al. The role of diabetes co-morbidity for tuberculosis treatment outcomes: A prospective cohort study from Mwanza, Tanzania // BMC Infect. Dis. — 2012. — Vol. 12. — P. 165 (PMC free article).
10. Faurholt-Jepsen D., Range N., PrayGod G. et al. The role of diabetes on the clinical manifestations of pulmonary tuberculosis // Trop. Med. Int. Health. — 2012. — Vol. 17. — P. 877–883.
11. Hage M., Zantout M.S., Azar S.T. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus // J. Thyroid Res. — 2011. — Vol. 2011. — ID 439463,7. — <http://dx.doi.org/10.4061/2011/439463>.
12. Kadiyala R., Peter R., Okosieme O.E. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies // Int. J. Clin. Practice. — 2010. — Vol. 64. — P. 1130–1139.
13. Ramasamy V., Kadiyala R., Fayyaz F. et al. Value of a baseline serum thyrotropin as a predictor of hypothyroidism in patients with diabetes // Endocrine Practice. — 2010. — Vol. 14. — P. 1–25.
14. Tomer Y., Menconi F. Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection // Thyroid. — 2009. — Vol. 19. — P. 99–102.

С.Л. Матвеева

Харківський національний медичний університет

Вплив структурно-функціональних змін щитоподібної залози на клінічний перебіг туберкульозу та наслідки хіміотерапії у разі супутнього цукрового діабету

Мета роботи — вивчення структури й функції щитоподібної залози у хворих на туберкульоз (ТБ) легень і цукровий діабет (ЦД) та наслідки хіміотерапії залежно від тиреоїдного статусу.

Матеріали та методи. У 60 хворих на ТБ легень та ЦД проведено ультразвукове дослідження ехоструктури щитоподібної залози. У сироватці крові імуноферментативним методом визначено рівні вільного тироксину, тиреотропного гормону гіпофіза, антитіл до тиреоглобуліну й тиреопероксидази. Тяжкість клінічного перебігу ТБ оцінювали за раніше розробленою авторами методикою оцінки основних клінічних виявів туберкульозного процесу.

Результати та обговорення. Тиреоїдну патологію за типом автоімунного тиреоїдиту з виявами субклінічного гіпотиреозу діагностовано у 66,67 % осіб. Клінічний перебіг ТБ був тяжчим у хворих з патологією щитоподібної залози. Темпи зникнення симптомів інтоксикації, абацилювання харкотиння та розсмоктування інфільтративних змін у легенях наприкінці фази інтенсивної терапії вірогідно вищі у групі хворих без патології щитоподібної залози. Розроблено алгоритм скринінгу тиреоїдного гомеостазу у хворих на ТБ та ЦД.

Висновки. У 66,67 % хворих на ТБ легень та ЦД спостерігаються структурні зміни щитоподібної залози за типом автоімунного тиреоїдиту з виявами субклінічного гіпотиреозу. Патологія щитоподіб-

ної залози у хворих на ТБ та ЦД негативно позначається як на клінічному перебігу ТБ, так і наслідках хіміотерапії. У хворих на ТБ із супутнім ЦД варто тестувати тиреоїдний гомеостаз за запропонованим алгоритмом.

Ключові слова: туберкульоз легень, щитоподібна залоза, наслідки хіміотерапії, алгоритм скринінгу тиреоїдного гомеостазу.

S.L. Matveyeva

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Influence of structural and functional changes of thyroid on clinical running of tuberculosis and chemotherapy outcomes in concomitant diabetes

Objective – to study of structure and function in patients with cavitary pulmonary tuberculosis and diabetes and outcomes of chemotherapy depending on thyroid state.

Materials and methods. Ultrasound investigation of echostructure of thyroid and definition of levels of free thyroxine, thyroid stimulating hormone and antibodies to thyroglobulin and peroxides in blood by immunoassay method were made in 60 patients with pulmonary cavitary tuberculosis and diabetes. The severance of clinical running of tuberculosis was evaluated by the method of the criterion of ball estimation suggested previously.

Results and discussion. Thyroid pathology of autoimmune type with signs of subclinical hypothyroidism were diagnosed in 66.67 per cent of observed persons. Clinical signs of tuberculosis estimated in ball system were more severe in patients with thyroid pathology. The rates of the disappearance of intoxication, stopping of bacilli excretion and healing of cavitation at the end of intensive phase of the chemotherapy are significantly higher in patients with unchanged echostructure and function of the thyroid. The algorithm of screening of thyroid homeostasis in patients with pulmonary tuberculosis and diabetes is worked out.

Conclusion. In 66.67 % of patients with pulmonary tuberculosis and diabetes structural changes of thyroid of autoimmune type with signs of subclinical hypothyroidism were noticed. Pathology of thyroid makes negative influence on both clinical running and outcomes of chemotherapy. It is of value to test thyroid homeostasis in patients with pulmonary tuberculosis and concomitant diabetes by suggested method.

Key words: pulmonary tuberculosis, thyroid, antituberculosis chemotherapy outcomes, algorithm of screening of thyroid homeostasis.

Контактна інформація:

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

Стаття надійшла до редакції 6 лютого 2017 р.