



С.Л. Матвєєва, О.С. Шевченко

Харківський національний медичний університет

Вплив індивідуальних режимів хіміотерапії на тиреоїдний гомеостаз у хворих на мультирезистентний туберкульоз

Мета роботи — визначення побічних ефектів деяких протитуберкульозних препаратів другого ряду, що використовуються при лікуванні мультирезистентного туберкульозу (МРТБ), на функцію щитоподібної залози.

Матеріали та методи. У дослідження включено 120 хворих на МРТБ, які отримали індивідуальні режими з включенням тіоамідів (етіонаміду або протіонаміду) разом з парааміносаліциловою кислотою (ПАСК), середній вік хворих становив $(38,57 \pm 10,90)$ року. Визначали тиреоїдний гомеостаз до початку лікування, наприкінці інтенсивної фази хіміотерапії і після закінчення лікування. Вивчалася як ехоструктура щитоподібної залози, так і її функція. Ехоструктура щитоподібної залози була вивчена за допомогою діагностичного ультразвукового апарата SSF-240a виробництва Toshiba Medical Systems (Японія). Показники функції щитоподібної залози — рівні вільного тироксину (T_4) в плазмі та тиреоїдного гормона гіпофізу (ТТГ) — вивчалися імунобіохімічним методом.

Результати та обговорення. Отримані дані продемонстрували пригнічувальну дію протитуберкульозних препаратів на гормональну функцію щитоподібної залози хворих на МРТБ. Зі 120 пацієнтів у 30 % розвинувся клінічний гіпотиреоз, який був діагностований за рахунок підвищення рівня ТТГ і зниження рівня вільного T_4 . У 4 (12,12 %) хворих розвинувся зоб зі зниженням рівня вільного T_4 у середньому до $(6,11 \pm 1,32)$ пмоль/л і підвищенням рівня ТТГ у середньому до $(11,0 \pm 1,43)$ мкМОд/мл.

Висновки. Доведено зниження функції щитоподібної залози при протитуберкульозній хіміотерапії з використанням індивідуальних режимів з включенням тіоамідів одночасно з ПАСК. Запропоновано моніторинг функції щитоподібної залози за допомогою визначення ТТГ для її корекції під час хіміотерапії МРТБ із зазначеними режимами.

Ключові слова

Туберкульоз, щитоподібна залоза, протитуберкульозна хіміотерапія, субклінічний гіпотиреоз.

Мультирезистентний туберкульоз (МРТБ) залишається проблемою для системи охорони здоров'я у багатьох країнах. На частку МРТБ припадає 10–30% серед нововиявлених випадків і 20–70% серед випадків рецидивів та невдачі лікування [9]. Лікування цих випадків потребує 20-місячного режиму хіміотерапії, зокрема 8 міс інтенсивної фази [6]. Препарати, які застосовують для лікування МРТБ, можуть спричинити низку побічних реакцій. Небажані впливи на щитоподібну залозу спостерігаються

рідко, але побічні ефекти парааміносаліцилової кислоти (ПАСК) та етіонаміду (протіонаміду) та їх комбінації на неї добре відомі [11], але часто їх не враховують. Однак зміни в тиреоїдному гомеостазі хворих на туберкульоз несприятливо впливають на результати хіміотерапії [1–4].

Мета роботи — визначити вплив індивідуальних режимів хіміотерапії на тиреоїдний гомеостаз у хворих на мультирезистентний туберкульоз.

Матеріали та методи

Роботу проведено в рамках науково-дослідної теми «Вивчення механізмів та визначення маркерів

Таблиця. Тиреоїдний гомеостаз у пацієнтів з мультирезистентним туберкульозом

Критерій	Референтне значення	До лікування	У кінці інтенсивної фази	У кінці підтримувальної фази
Вільний T_4 , пмоль/л	9,0–22,0	12,71 ± 0,98	10,43 ± 0,85	8,33 ± 0,87**
ТТГ, мкМО/мл	0,45–4,50	1,29 ± 0,08	3,80 ± 0,04*	5,8 ± 0,14**

Примітка. Статистично значуща різниця ($p \leq 0,05$) між показниками: * до лікування та наприкінці ІФ; ** до лікування та наприкінці ПФ.

сприятливого і несприятливого перебігу туберкульозу» (номер держреєстрації 0113U002283). Дослідження виконано відповідно до міжнародних стандартів етичних норм з використанням відповідних протоколів та отриманням інформованої згоди від усіх пацієнтів, залучених у дослідження.

Клінічні спостереження проведено в Харківському обласному протитуберкульозному диспансері № 1. Обстежено 120 пацієнтів з МРТБ. Середній вік хворих становив ($38,57 \pm 10,90$) року. Серед пацієнтів переважали чоловіки (81 чоловік і 39 жінок, або 3 : 1).

Діагноз установлювали за наявності резистентності мікобактерій туберкульозу, виділених зі зразків мокротиння хворих, до ізоніазиду та рифампіцину. Хворі отримували індивідуальну хіміотерапію, зокрема етіонамід (або протіонамід) і ПАСК.

Функціональний стан щитоподібної залози оцінювали за результатами дослідження її ехоструктури та сироваткового рівня вільного тироксину (T_4) і тиреотропного гормону гіпофіза (ТТГ) до початку терапії, а також наприкінці інтенсивної (ІФ) та підтримувальної фази (ПФ). Ці показники було обрано відповідно до сучасних загальноприйнятих стандартів скринінгу для виявлення порушень функції щитоподібної залози. Субклінічну дисфункцію рівня ТТГ діагностували при значенні понад 4,5 мкМО/мл навіть у разі нормального рівня T_4 .

Гіпотиреоз поділяють на явний або субклінічний. Цей діагноз визначають на підставі визначення рівня ТТГ у крові. Нормальний діапазон концентрації ТТГ — 0,45–4,5 мкМО/мл, у хворих із субклінічним (біохімічним) гіпотиреозом — 4,5–10,0 мкМО/мл. Рівень понад 10 мкМО/мл вважають ознакою явного гіпотиреозу. Таких пацієнтів необхідно лікувати медикаментозно.

Щитоподібну залозу досліджували за допомогою діагностичного ультразвукового апарату SSF-240a (Toshiba Medical Systems, Японія).

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали методом варіаційної статистики за допомогою стандартизованого пакета розрахунків Microsoft Excel 2010. Статистичну значущість розбіжності середніх значень визначали за критерієм Стьюдента. Критичний рівень значущос-

ті (p) при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Результати та обговорення

Виявлено таку патологію щитоподібної залози: у 4 (6,67%) хворих — зоб (у 2 — вузлова форма, ще у 2 — змішана форма), у 64 (53,33%) — дифузно збільшену щитоподібну залозу з гіпоехогенними мікрочастинами (1–6 мм), оточену ерогенними включеннями, зернистість (мозаїка) її структури (ділянки нормальної, підвищеної та зниженої ехогенності), що характерно для аутоімунного тиреоїдиту.

Дослідження рівня вільного T_4 показало його концентрацію на нижній межі норми у хворих на туберкульоз на початку лікування ($12,71 \pm 0,98$) пмоль/л з надійним зниженням цього гормону до кінця інтенсивної фази ($10,43 \pm 0,85$) пмоль/л і ще більшим зниженням після завершення лікування ($8,33 \pm 0,87$) пмоль/л (таблиця).

Середній рівень ТТГ збільшувався в кінці ІФ та ще більше — до кінця лікування. Отримані дані свідчать про значне ослаблення функції щитоподібної залози у хворих на МРТБ під впливом етіонаміду і ПАСК, що дає підставу для висновку про пригнічувальну дію протитуберкульозних препаратів на гормональну функцію щитоподібної залози хворих на МРТБ.

Зі 120 пацієнтів у 30,0% розвинувся клінічний гіпотиреоз, діагностований на підставі підвищення рівня ТТГ і зменшення вмісту вільного T_4 . У 4 (12,12%) хворих діагностовано зоб (в 1 — еутиреоїдний, у 3 — гіпотиреоїдний) зі зниженням рівня вільного T_4 (у середньому до $6,11 \pm 1,32$) пмоль/л і збільшенням вмісту ТТГ у середньому до $11,00 \pm 1,43$ мкМО/мл). Гіпотиреоз добре компенсувався 50 мкг L-тироксину з нормалізацією рівня гормонів: зменшення вмісту ТТГ у середньому до $3,67 \pm 1,25$ мкМО/мл і збільшення рівня вільного T_4 у середньому до $11,43 \pm 9,14$ пмоль/л. Тривалість розвитку зоба становила в середньому 8 міс (діапазон 6–13 міс). Найпомітнішими симптомами гіпотиреозу були анемія, зниження сухожильних рефлексів, захриплість, набряклість, слабкість та запор. Пацієнти з клінічним гіпотиреозом одночасно отримували етіонамід і ПАСК.

Вплив протитуберкульозних препаратів на функцію щитоподібної залози, особливо таких як етіонамід (або протіонамід) і ПАСК, показано в низці досліджень [7, 8, 12, 13]. Його пояснювали зниженням системного кровотоку тироксин-зв'язувального білка, що призвело до зменшення вмісту гормонів щитоподібної залози в крові. Іншими авторами виявлено, що у 11 % хворих на МРТБ з періодом лікування 8 міс під впливом ПАСК розвинувся гіпотиреоз, а у 7,4% – зоб. Щоб компенсувати гіпотиреоз, хворим на туберкульоз призначали L-тироксин у дозі 100 мкг протягом 4 тиж, що призвело до зменшення зоба і відновлення функції щитоподібної залози. Після закінчення курсу хіміотерапії тироксин відміняли [10].

Субклінічний, або м'який (біохімічний), гіпотиреоз, котрий також вважають раннім етапом гіпотиреозу, є станом, за якого рівень ТТГ збільшується у відповідь на раннє зменшення вмісту T_4 у щитоподібній залозі. Однак аналіз крові показує нормальний рівень T_4 . Пацієнт може мати легкі симптоми (зазвичай легку втому) або вони взагалі відсутні. Щороку у 2–5% осіб із субклінічним гіпотиреозом розвивається явний гіпотиреоз [14]. Своєчасно виявлений новий випадок субклінічного гіпотиреозу та його корекція запобігають виникненню явного гіпотиреозу, зміцнюють імунітет і поліпшують відповідь на протитуберкульозну хіміотерапію.

При порівняльному аналізі ефективності лікування хворих на МРТБ установлено, що патологія щитоподібної залози несприятливо впливає на результати лікування. До кінця ІФ хіміотерапії в групі з тиреоїдною патологією відзначено на 12,5% менше хворих, у яких зникла клінічна маніфестація, ніж у групі без патології щитоподібної залози. Кількість хворих з абацилюванням мокротиння до кінця ІФ лікування в групі з тиреоїдною патологією була на 11,64% більшою, ніж у групі без патології щитоподібної залози. У групі без тиреоїдної патології загоєння деструкцій у кінці ІФ хіміотерапії відбулося у 9 хворих, що на 14,44% більше порівняно з групою з патологією щитоподібної залози (6 хворих).

Висновки

Отримані дані демонструють негативний вплив індивідуальних режимів хіміотерапії із застосуванням етіонаміду (протіонаміду) та парааміносаліцилової кислоти на функцію щитоподібної залози, а також змін тиреоїдного гомеостазу на результати лікування деструктивних форм мультирезистентного туберкульозу легень і обґрунтовують необхідність своєчасного виявлення тиреоїдної патології щитоподібної залози шляхом визначення рівня ТТГ кожних 6 міс відповідно до стандартного протоколу та її корекції для підвищення ефективності протитуберкульозної хіміотерапії хворих на мультирезистентний туберкульоз легень.

Джерела фінансування: власні кошти (збір даних).

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір та обробка матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту – С.Л. Матвеева; інтерпретація даних, редагування статті – О.С. Шевченко.

Етичні аспекти. Усі процедури, які виконували в дослідженні із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам закладу щодо клінічної практики та Гельсінської декларації 1964 р. з поправками. Дослідження схвалено Комітетом з етики Харківського національного медичного університету (протокол № 7 від 9 квітня 2019 р.). Отримано інформовану згоду від усіх пацієнтів, залучених у дослідження.

Список літератури

1. Матвеева С.Л. Влияние структурно-функциональных изменений щитовидной железы на клиническое течение туберкулеза и исходы химиотерапии при сопутствующем сахарном диабете // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2017.— № 2 (25).— С. 40–43.
2. Матвеева С.Л. Влияние функционального состояния щитовидной железы на состояние всех звеньев противотуберкулезного иммунитета // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2016.— № 1 (28).— С. 54–59.
3. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железой // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2011.— № 2 (5).— С. 39–44.
4. Матвеева С.Л., Шевченко О.С., Черенько С.А. и др. Нужен ли скрининг тиреоидного статуса при туберкулезе легких? (Аналитический обзор литературы и результаты собственных наблюдений) // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2012.— № 3 (10).— С. 86–95.
5. Матвеева С.Л., Шевченко О.С., Филипова О.Ю. Эффективность включения натрия селенита в комплексное лечение больных туберкулезом с тиреопатиями // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2016.— № 4 (27).— С. 19–24.
6. Caminero J.A., Sotgiu G., Zumla A., Migliori G.B. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis // *Lancet Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 10.— P. 621–629. doi:10.1016/S1473-3099(10)70139-0.
7. Chabra N., Gupta N., Aseri M.L. Analysis thyroid function test in patient of multidrug resistant tuberculosis undergoing treatment // *J. Pharmacol. Pharmacother.*— 2011.— N 2 (4).— P. 282–285.
8. Dutta B.S., Hassan G., Waseem Q. et al. Ethionamide-induced hypothyroidism // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2012.— Vol. 16 (1).— P. 141. doi: 10.5588/ijtld.11.0388.
9. Gandhi N.R., Nunn P., Dhida K., Schaaf H.S. Multidrug-resistant and extensively-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis // *Lancet.*— 2010.— Vol. 375.— P. 1830–1843.
10. Gupta J., Breen R.A.M., Milburn H.J. Drug-induced hypothyroidism in patients receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis in the UK // *Int. Tuberc. Lung Dis.*— 2012.— Vol. 16 (9).— P. 1278. doi: 10.5588/ijtld.12.0305.
11. McDonnell M.E., Braverman L., Bernardo J. Hypothyroidism due to ethionamide // *N. Engl. J. Med.*— 2005.— Vol. 352 (26).— P. 2757–2759. doi: 10.1056/NEJM200506303522621.

12. Modongo C., Zetola N.M. Prevalence of hypothyroidism among MDR-TB patients in Botswana // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2012.— Vol. 16 (1).— P. 1561–1562. doi: 10.5588/ijtld.12.0403.
13. Satti H., Mafukidze A., Jooste P.L. et al. High rate of hypothyroidism among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Lesotho // Int. J. Tuberc. Lung Dis.— 2012.— Vol. 16 (4).— P. 468–472. doi: 10.5588/ijtld.11.0615.
14. Yaqoob A. Subclinical hypothyroidism and its consequences // J. Public Health Biol. Sciences.— 2012.— Vol. 1 (2).— P. 53–60.

С.Л. Матвеева, О.С. Шевченко

Харьковский национальный медицинский университет

Влияние индивидуальных режимов химиотерапии на тиреоидный гомеостаз у больных мультирезистентным туберкулезом

Цель работы — определение побочных эффектов некоторых противотуберкулезных препаратов второго ряда, используемых при лечении мультирезистентного туберкулеза (МРТБ), на функцию щитовидной железы.

Материалы и методы. В исследование включили 120 больных МРТБ, получавших индивидуальные режимы с включением тиоамидов (этионамида или протионамида) совместно с пара-аминосалициловой кислотой (ПАСК), средний возраст больных составлял $(38,57 \pm 10,90)$ года. Измеряли тиреоидный гомеостаз до начала лечения, в конце интенсивной фазы химиотерапии и после окончания лечения. Изучалась как эхоструктура щитовидной железы, так и ее функция. Эхоструктура щитовидной железы была изучена с помощью диагностического ультразвукового аппарата SSF-240a производства Toshiba Medical Systems (Япония). Показатели функции щитовидной железы — уровни свободного тироксина (T_4) в плазме крови и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) — изучались иммунобиохимическим методом.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты продемонстрировали угнетающее действие противотуберкулезных препаратов на гормональную функцию щитовидной железы больных МРТБ. Из 120 пациентов у 30 % развился клинический гипотиреоз, который был диагностирован за счет повышения уровня ТТГ и снижения уровня свободного T_4 . У 4 (12,12 %) больных развился зоб со снижением уровня свободного T_4 в среднем до $(6,11 \pm 1,32)$ пмоль/л и повышением уровня ТТГ в среднем до $(11,0 \pm 1,43)$ мкМЕд/мл.

Выводы. Доказано снижение функции щитовидной железы при противотуберкулезной химиотерапии с использованием индивидуальных режимов с включением тиоамидов одновременно с ПАСК. Предложен мониторинг функции щитовидной железы с помощью определения ТТГ для ее коррекции во время проведения химиотерапии МРТБ с означенными режимами.

Ключевые слова: туберкулез, щитовидная железа, противотуберкулезная химиотерапия, субклинический гипотиреоз.

S.L. Matvyyeva, O.S. Shevchenko

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The effect of individual chemotherapy regimens on thyroid homeostasis in patients with multidrug resistant tuberculosis

Objective — to determine the side effects of some second-line drugs used in the treatment of MRTB on thyroid function.

Materials and methods. In 120 patients with multidrug-resistant tuberculosis who received individual regimens with the inclusion of thioamides (ethionamide or prothionamide) together with para-amino salicylic acid (PAS), thyroid homeostasis was investigated before the start of treatment, at the end of the intensive phase and after the end of treatment. We studied both echostructure of the thyroid gland and its function. The echo structure of the thyroid gland was studied with the help of the SSF-240a diagnostic ultrasound device manufactured by Toshiba Medical Systems (Japan). Indicators of thyroid function: levels of free thyroxine (T_4) and thyroid-stimulating hormone (TSH) were studied by immunobiochemical method.

Results and discussion. The results obtained demonstrated the inhibitory effect of anti-tuberculosis drugs on the hormonal function of the thyroid gland of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Of the 120 patients, 30 % developed clinical hypothyroidism, which was diagnosed by increasing the level of TSH and reducing the level of free T₄. In 4 patients (12.12 %) a goiter developed with a decrease in the level of free T₄, on average, to (6.11 ± 1.32) pmol/l and an increase in the level of TSH, on average, to (11.0 ± 1.43) μIU/mL).

Conclusions. A decrease in thyroid function during anti-tuberculosis chemotherapy using thioamides simultaneously with PAS has been proven. The monitoring of thyroid function using the definition of TSH for its correction during chemotherapy of multidrug resistant tuberculosis with the marked regimens was proposed.

Key words: tuberculosis, thyroid, antituberculosis chemotherapy, subclinical hypothyroidism.

Контактна інформація:

Матвєєва Світлана Леонідівна, к. мед. н., доц., доц. кафедри фтизіатрії та пульмонології
61022, м. Харків, просп. Науки, 4
E-mail: kiara.clair@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 11 квітня 2019 р.