

S. Lyalikov, M. Romantsov, P. Bedin, S. Ermak, R. Yanovich

Summary. *In the article showed the effectiveness of using medicine for the immune correction (cicloferon), its influence on the variety of microflora and degree of bacterial presence on the tonsil surface for children which are often ill.*

Keywords: *medicine for the immune correction, cicloferon, microflora on tonsils, mouth disbiosis.*

УДК 616.71/.72-002.5-085.357.441

ВЛИЯНИЕ СЕЛЕНОДЕФИЦИТА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИСХОДЫ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

**С.Л. Матвеева, Р.Я. Абдуллаев,
О.Ю. Филиппова, Л.И. Гречаник**

Резюме. *В работе оценивается влияние дефицита селена на тиреоидный профиль в ходе химиотерапии деструктивных форм впервые диагностированного туберкулеза легких. Показана необходимость дополнительного обследования пациентов с туберкулезом.*

Ключевые слова: *туберкулез легких, щитовидная железа, селен, исходы противо-туберкулезной химиотерапии*

Уникальная роль щитовидной железы в создании противотуберкулезного иммунитета [6, 7] обеспечивает актуальность исследований, направленных на изучение и коррекцию ее функции у больных туберкулезом легких. Ранее установлено, что у больных с ограниченными по протяженности формами туберкулеза легких без деструкций уровни тиреоидных гормонов находятся в нормальных пределах, а у больных с распространенными деструктивными туберкулезными поражениями легких отмечаются признаки аутоиммунного тиреоидита с явлениями субклинического гипотиреоза [2]. При микроскопии целлоидин-парафиновых срезов щитовидной железы умерших от хронического деструктивного туберкулеза обнаружено множество больших растянутых застывшим коллоидом фолликул. Отмечены резко выраженные явления гиалиноза и склероза щитовидной железы, а также уплощение и дегенерация ядер ее эпителия (тиреоцитов). В ряде случаев не наблюдалось вакуолизации коллоида в фолликулах. Такие

изменения характерны для значительного угнетения функционального состояния щитовидной железы [3]. Данные ультразвукового сканирования щитовидной железы и гормональных исследований у больных туберкулезом в сочетании с результатами патоморфологических исследований секционного материала указывают на присутствие атрофического варианта аутоиммунного тиреоидита с достоверным ослаблением функции щитовидной железы без явных клинических проявлений гипотиреоза у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких.

Почва и вода в Украине за последние 100–200 лет отличаются низким содержанием селена. В то же время одним из решающих факторов нормального функционирования щитовидной железы является ее достаточное снабжение селеном, который необходим для активации и метаболизма тиреоидных гормонов, элиминации эндогенных и экзогенных гидропероксидаз.

Цель исследования – изучение влияния тиреоидного гомеостаза и уровней содержания селена в крови на состояние иммунитета и исходы противотуберкулезной химиотерапии у больных с деструктивными формами впервые диагностированного туберкулеза. Так как туберкулез относится к интерлейкинзависимым иммунодефицитам с выраженными изменениями в цитокиновой сети, о состоянии противотуберкулезного иммунитета можно судить об изменениях цитокинового профиля.

Материалы и методы

В исследование включено 60 больных впервые диагностированным туберкулезом легких, лечившихся в стационаре Харьковского противотуберкулезного диспансера № 1 в 2010–2012 гг. До начала лечения больным проведено скрининговое ультразвуковое исследование эхоструктуры щитовидной железы, так как среди методов медицинской визуализации, обеспечивающих адекватную анатомо-функциональную характеристику щитовидной железы УЗИ занимает ведущее место и может быть использовано для диагностики нетиреоидных заболеваний щитовидной железы [1]. Исследование выполнено на диагностическом ультразвуковом аппарате SSF-240A производства Toshiba Medical Systems с использованием датчика с частотой 7,5 МГц в В-режиме (серая шкала, реальное время). В системном кровотоке исследованы уровни тиреотропного гормона гипофиза, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе параллельно с определением уровней селена и цитокинов, наиболее активно участвующих в формировании противовоспалительной реакции на туберкулезную инфекцию: фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α), интерферона-гамма (ИНФ- γ), интерлейкинов: ИЛ-2; ИЛ-6; ИЛ-4. Тиреотропный гормон гипофиза, а также анти-

тела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе определялись иммуноферментативным методом с помощью наборов производства ЗАО «АЛКОР БИО» (Санкт-Петербург, Россия) на спектрофотометре Tecan Sunrise (Австрия). Уровни цитокинов в сыворотке крови определялись иммуноферментативным методом с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск). Исследование уровней селена проводилось в лаборатории «Синево» (Германия) на анализаторе «Perkin Elmer Zeeman AAS 4110» с использованием реагентов Fa. Th. Geyer: Standard Selen, Palladium(II)-nitrate, Triton X 100, Magnesium-Modifier nitric acid 65% (Suprapur).

Результаты исследования и их обсуждение

При скрининге у 62% больных установлено наличие тиреопатий в виде гипоплазии или гиперплазии щитовидной железы с или без нарушения ее структуры, а также ее диффузной патологии без изменения объема железы. После ультразвукового обследования щитовидной железы больные были разделены на две группы: группа 1 (впервые диагностированный туберкулез или ВДТБ) и группа 2 (впервые диагностированный туберкулез с тиреопатией или ВДТБ+ТП).

При исследовании гормонального профиля у большинства больных туберкулезом с нормальной структурой щитовидной железы (группа 1) выявлены низконормальные значения свободного Т4 ($12,24 \pm 0,13$ пмоль/мл). У больных туберкулезом с патологией щитовидной железы (группа 2) этот показатель опустился до пограничного значения и составил $10,02 \pm 0,16$ пмоль/мл. При сравнении средних значений свободного тироксина обнаружено достоверное снижение его уровня в группе больных с патологией щитовидной железы. Уровень содержания тиреотропного гормона в системном кровотоке в группе больных с нормальной эхоструктурой щитовидной железы находился в пределах физиологической нормы $1,98 \pm 0,16$ мкМЕ/мл. Уровень тиреотропина в группе больных с патологией эхоструктуры щитовидной железы достоверно повышался до $3,00 \pm 1,31$ мкМЕ/мл. Уровни содержания антител к тиреоглобулину ($25,38 \pm 4,91$ Ед/мл в группе 1 и $39,32 \pm 12,68$ Ед/мл в группе 2), также как и к тиреопероксидазе ($3,24 \pm 0,39$ Ед/мл в группе 1 и $19,71 \pm 16,07$ Ед/мл в группе 2) не превышали нормальных допустимых значений, однако оба показателя с повышались в группе больных с патологией щитовидной железы по сравнению с группой без тиреопатий, причем, это повышение было достоверно для значений уровня антител к тиреопероксидазе ($P < 0,05$).

Среднее значение уровня содержания селена у общего числа больных туберкулезом было снижено ($70,37$ мкг/л) по сравнению с нормой ($74,0$ –

139,0 мкг/л). У больных туберкулезом легких с тиреопатиями содержание этого микроэлемента было значительно ниже (почти в 1,5 раза) и находилось за пределами нижней границы нормы ($66,2 \pm 1,35$ мкг/л) по сравнению с больными без патологии щитовидной железы ($94,4 \pm 1,52$ мкг/л). Предыдущими исследованиями [4] было установлено изменение цитокинового профиля у больных с впервые диагностированными распространенными деструктивными формами туберкулеза легких, что проявлялось значительным повышением уровней провоспалительных ФНО- α , ИЛ-6, а также умеренным возрастанием уровней ИНФ- γ и ИЛ-2 и снижением уровня ИЛ-4. Колебания цитокинового баланса отражают формирование иммунного ответа на туберкулезную инфекцию и носят, таким образом, протекторный характер. Однако, у больных с нарушенной экоструктурой щитовидной железы отмечены значительно более низкие уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-2, ИЛ-6 в сравнении с больными с неизменной экоструктурой железы, а уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4, напротив, выше в группе больных ВДТБ с измененной экоструктурой щитовидной железы (рис. 1).

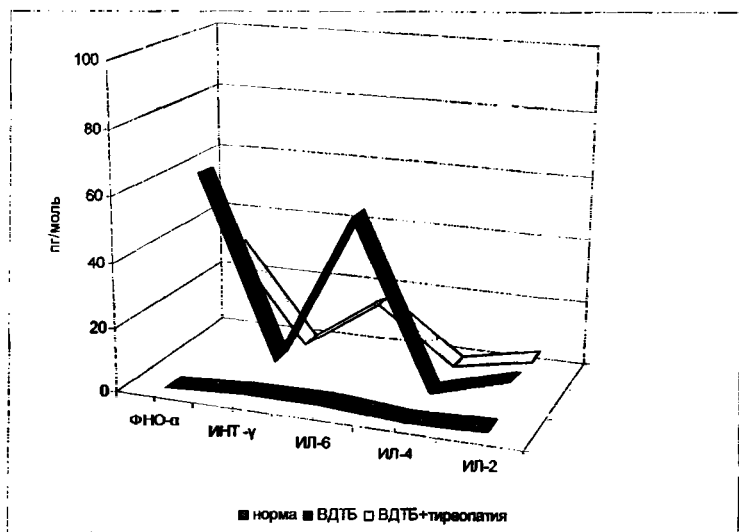


Рис. 1. Цитокиновый профиль больных ВДТБ без и с тиреопатией.

Причем, у больных с тиреопатиями и начальным низким содержанием селена, как было показано ранее [5] наблюдается более вялая динамика прекращения бактериовыделения и заживления деструкций к концу интен-

сивной фазы химиотерапии. К концу интенсивной фазы химиотерапии в группе с тиреоидной патологией наблюдалось на 12,5% меньше больных с исчезновением клинической манифестации туберкулеза по сравнению с группой без патологии щитовидной железы. Средний срок исчезновения клинических симптомов был на 0,5 мес. больше в группе с тиреоидной патологией по сравнению с группой без патологии щитовидной железы. Количество больных с абациллированием мокроты к концу интенсивной фазы лечения в группе с тиреоидной патологией было на 11,64% больше, чем в группе без патологии щитовидной железы. Средний срок прекращения бактериовыделения был на 0,5 месяца больше, чем в группе сравнения. В группе без тиреоидной патологии заживление деструкций в конце фазы интенсивной химиотерапии наступило у 9 больных, что на 14,44% выше при сравнении с группой патологии щитовидной железы, в которой к концу фазы интенсивной терапии деструкции зажили у 6 больных. Средний срок заживления деструкций в группе наблюдения был на 0,43 месяцев больше в сравнении с контрольной группой.

Полученные данные демонстрируют негативное влияние патологии щитовидной железы и селенодефицита на тяжесть течения и результаты лечения деструктивных форм впервые диагностированного туберкулеза легких. Результаты сопоставимы с результатами других исследователей [8] и обосновывают необходимость своевременного выявления тиреоидной патологии щитовидной железы и ее коррекции для повышения эффективности противотуберкулезной химиотерапии больных с ВДТБ.

Выводы

1. У 62% больных с деструктивными формами ВДТБ установлена тиреоидная патология, что проявляется изменением экоструктуры щитовидной железы, преимущественно в виде диффузной патологии, субклиническим (биохимическим) гипотиреозом и признаками аутоиммунного тиреоидита.
2. У больных туберкулезом до начала лечения наблюдается умеренный селенодефицит, при этом содержание селена в крови больных с тиреопатиями в 1,5 раза ниже.
3. Тиреоидная патология и селенодефицит у больных ВДТБ легких негативно влияет на эффективность противотуберкулезной химиотерапии, продлевая сроки исчезновения клинических симптомов, прекращение бактериовыделения и заживление деструкций.
4. Полученные результаты обосновывают проведение своевременного скрининга тиреоидной патологии у больных туберкулезом для ее коррекции и повышения эффективности противотуберкулезной химиотерапии.

5. Выявление дефицита селена у больных туберкулезом с тиреопатиями и его коррекция в виде назначения сопутствующей терапии препаратами селена могут иметь клиническое значение для исходов противотуберкулезной химиотерапии.

Литература

1. Абдуллаев Р.Я. Ультразвуковая диагностика нетиреоидных заболеваний щитовидной железы / Р.Я. Абдуллаев, Е.И. Гречаник, А.В. Зуденко, Б.В. Эпштейн, О.А. Гончарова. – Х. : Нове слово, 2008. – 44 с.

2. Матвеева С.Л. Результаты сравнительного изучения тиреоидного статуса больных с различными формами впервые выявленного туберкулеза легких / С.Л. Матвеева // Проблемы эндокринной патологии. – 2009 – № 3. – С. 69–72.

3. Матвеева С.Л. Результаты комплексного исследования функции щитовидной железы у больных хроническим деструктивным туберкулезом легких / С.Л. Матвеева // Міжнар. ендокринол. журн. – 2009. – № 2. – С. 105–108.

4. Черенько С.А. Корреляции между клиническим течением туберкулеза легких, функцией щитовидной железы и некоторыми цитокинами / С.А. Черенько, С.Л. Матвеева // Укр. пульмонол. журн. – 2011. – № 2. – С. 35–38.

5. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железы / С.Л. Матвеева // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2002. – № 2 (05). – С. 7–10.

6. Del Rey A. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis / A. del Rey, C.V. Mahuad, V.V. Bozza [et al.] // Brain, Behavior and Immunity. – 2007. – 21. – 171–179.

7. Frick L.R. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumour progression / Frick L.R., Rapanelli M., Bussman U.A. [et al.] // Biol. Psychiatry. – 2009. – Vol. 65 (11) – P. 935–942.

8. Mahuad C. Impaired immune responses in tuberculosis patients are related to weight loss that coexists with immunoendocrine imbalance / Mahuad C., Bozza V., Pezzotto S.M. [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2007. – V.14 (3–4). – P. 193–199.

ВПЛИВ СЕЛЕНОДЕФИЦИТУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА НАСЛІДКИ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ

С.Л. Матвеева, Р.Я. Абдуллаев, О.Ю. Філіппова, Л.І. Гречаник

Резюме. В роботі оцінюється вплив дефіциту селена на тиреоїдний профіль в ході хіміотерапії деструктивних форм вперше діагностованого туберкульозу легень. Показана необхідність додаткового обстеження пацієнтів на туберкульоз.

Ключові слова: туберкульоз легень, щитоподібна залоза, селен, наслідки протитуберкульозної терапії.

THE INFLUENCE OF SELENE DEFICIENCY ON THE FUNCTION OF THYROID AND ANTITUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY OUTCOMES

S.L. Matveyeva, R.Ja. Abdullayev, O.Yu. Philippova, L.I. Grechanic

Summary. In the article the influence of Selene deficiency on thyroid profile and antituberculosis chemotherapy outcomes is estimated. It is necessary to pay attention at the thyroid pathology screening in tuberculosis patients.

Key words: pulmonary tuberculosis, thyroid, Selene, antituberculosis chemotherapy outcomes.