ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕЛЕНИТА НАТРИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Л. Матвеева

Резюме. Дисфункция щитовидной железы часто встречается при ко-инфекции туберкулез/ВИЧ. Целью исследования является оценка результатов включения селенита натрия в комплексную терапию пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, сопровождающейся структурно-функциональными изменениями щитовидной железы. Под наблюдением находились 2 группы больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ и структурно-функциональными изменениями щитовидной железы по 30 человек каждая: основная и контрольная. У всех больных был зарегистрирован новый случай деструктивного туберкулеза с бактериовыделением. Пациенты основной группы получали селенит натрия по 200 мкг в день в течение стандартной фазы интенсивной противотуберкулезной химиотерапии. Пациенты контрольной группы получали только стандартную химиотерапию. Показано, что селенит натрия восполняет дефицит селена и нормализует тиреоидную функцию у пациентов с ко-инфекцией. Основные показатели эффективности противотуберкулезной химиотерапии достоверно улучшаются при дополнении стандартного лечения препаратом селена. Селенит натрия рекомендован как терапия сопровождения стандартной химиотерапии.

Ключевые слова: ко-инфекция туберкулез/ВИЧ, щитовидная железа, иммунитет, эффективность химиотерапии, селенит натрия.

Ко-инфекция туберкулез/ВИЧ (ТБ/ВИЧ) остается глобальной проблемой украинского здравоохранения [1, 7]. Наиболее тяжелые формы туберкулеза сопровождаются изменениями функционального состояния щитовидной железы [3, 4, 5]. В ряде сообщений присутствует информация о различных нарушениях тиреоидной функции с преобладанием ее гипофункции [9, 18, 19] у 3,5–35% ВИЧ-инфицированных лиц [8, 11, 14]. Одним из предполагаемых механизмов изменения тиреоидного статуса при ВИЧ-инфекции является селенодефицит [12, 15]. Достаточное снабжение щитовидной железы селеном необходимо для ее нормального функционирования, так как селен активирует тиреопероксидазу, принимающую непосредственное участие в синтезе йодотиронинов – тиреоидных гормонов из неактивных фракций – йодотирозинов [13, 15]. Щитовидная железа системно влияет на все звенья иммунного ответа [14, 22]. Поэтому восстановление нормальной функции щитовидной железы является необходимым условием для успешного лечения иммунодефицитных заболеваний.

В ряде исследований доказано жизненное значение поддержания нормального уровня селена в организме ВИЧ-инфицированных лиц. Селен

отождествляют с маркером воспалительного ответа на эту инфекцию [21]. От содержания селена зависит выживаемость лиц, живущих с ВИЧ [8]. Содержание селена в крови лиц с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ также как и влияние компенсации селенодефицита у этих пациентов при патологии щитовидной железы ранее не изучалось. Поэтому **целью исследования** является оценка результатов включения селенита натрия в комплексную терапию пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ, сопровождающейся структурно-функциональными изменениями щитовидной железы.

Материалы и методы

Субъектом исследования были 60 пациентов с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ (ТБ/ВИЧ) и сопутствующей тиреопатией (патологическими изменениями объема и/или структуры щитовидной железы), лечившихся в 2010–2014 годах в областном противотуберкулезном диспансере № 1 г. Харькова.

Структурные изменения в щитовидной железе были выявлены с помощью ее исследования на диагностическом ультразвуковом аппарате SSF-240A производства Toshiba Medical Systems. В предыдущих исследованиях показано, что у 60,33% больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ выявляются изменения ее структуры и/или объема [6]. Преобладала диффузная патология щитовидной железы с неоднородностью ее структуры и гетерогенностью акустической плотности с гиперплазией железы, гипоплазией или без изменения ее объема. Рандомизированно методом случайных чисел больные были разделены на группы сравнения. У всех больных туберкулезный процесс был распространенным с бактериовыделением. Средний возраст больных составил соответственно 35,39 лет в основной группе и 34,62 в контрольной группе без достоверной разницы между группами. В обеих группах преобладали лица мужского пола (более 70%). У всех больных наблюдался выраженный иммунодефицит с количеством $CD4 \leq 200$ клеток/мкл. Все больные получали высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) независимо от содержания Т-лимфоцитов в крови. Пациентам основной группы (30 человек) в интенсивную фазу химиотерапии назначали противотуберкулезные препараты в режиме: изониазид по 0,3 г, рифампицин по 0,6 г, пиперазидин по 2,0 г и этамбутол по 1,2 г ежедневно (2HRZE) и селенит натрия. Селенит натрия применяли в виде препарата цефасель (Cefak, Германия) в таблетках по 100 мкг препарата, по 1 таблетке 2 раза в день (200 мкг в сутки). Больным из контрольной группы назначали только стандартный режим химиотерапии. Больные были обследованы по стандартной схеме до начала и в конце фазы интенсивного лечения (через 2 месяца). Кроме того, в сыворотке венозной крови у всех пациентов до начала терапии и через 2 месяца определялись уровни содержания селе-

на в лаборатории «Synevo» (Германия) на анализаторе «Perkin Elmer Zeeman AAS 4110», а также уровни содержания свободного тироксина (св.Т4), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО) иммуноферментативным методом на спектрофотометре Tecan Sunrise (Австрия). Все результаты представляли в виде количества обследованных лиц в группе (n), среднеарифметического значения (M), ошибки среднеарифметического значения (m). Для оценки статистической разницы между средними значениями показателей в выборках использовали критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. За уровень вероятности принимали значение показателя разницы между группами (p) равного/меньше 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Гормональный статус обеих групп больных ко-инфекцией в зависимости от уровня содержания селена в свободном кровотоке представлен в таблице 1.

Таблица 1

Сдвиги в тиреоидном гомеостазе больных ко-инфекцией в зависимости от уровня содержания селена

Показатели тиреоидного гомеостаза	Группа			
	Основная (n=30)		Контрольная (n=30)	
	До лечения	После 60 доз	До лечения	После 60 доз
Т4св. (пмоль/мл)	9,89±2,20	12,97±2,80*	10,0±1,93	10,37±2,01
ТТГ (мкМЕ/мл)	3,12±0,34	1,87±0,23*	3,43±0,13	4,12±0,61**
Антитела к ТГ (Ед/мл)	9,3±4,48	4,03±3,66	7,88±3,91	6,77±4,11
Антитела к ТПО (Ед/мл)	31,12±4,34	2,12±0,21*	29,81±3,87	30,12±5,12**
Селен (мкг/л)	63,27±20,79	94,69±19,52*	64,01±19,43	68,2±18,92**

Примечание: * различие значений в группе через 2 мес. достоверно ($p \leq 0,05$);

** различие межгрупповых значений достоверно ($p \leq 0,05$).

Структурным изменениям щитовидной железы при ко-инфекции ТБ/ВИЧ сопутствует снижение ее гормональной активности и селенодефицит. При нормальных значениях уровня содержания в крови селена 74–140 мкг/л у больных с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ отмечается значительное снижение в свободном кровотоке этого микроэлемента. Назначение селенита натрия в интенсивную фазу химиотерапии достоверно повышало уровень селена в крови до 94,69±19,52. Коррекция уровня селена привела к нормализации уровня свободного тироксина и снижению уровня антител к

тиреопероксидазе в основной группе с достоверной разницей показателей при сравнении с контрольной группой.

Эффективность лечения по основным показателям представлена в таблице 2.

Таблица 2

Эффективность лечения больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ после 2 месяцев интенсивной фазы

Показатели эффективности лечения		Группа			
		Основная (n=30)		Контрольная (n=30)	
		Абс.	%	Абс.	%
Частота прекращения бактериовыделения		20	66,66*	14	46,66
Инфильтративные изменения в легких	Исчезновение	22	70,33*	16	53,33
	Уменьшение	7	23,33	5	16,66
	Увеличение	0		8	26,66
	Без изменений	1	3,33	1	3,33
Клинико-лабораторные симптомы заболевания	Исчезновение	23	76,66	16	53,33
	Уменьшение	6	20	5	16,66
	Увеличение	1	3,33*	8	26,66
	Без изменений	0	6,66	1	3,33

Примечание: * различие значений в группе через 2 мес. достоверно ($p \leq 0,05$);

** различие межгрупповых значений достоверно ($p \leq 0,05$)

Усиление гормональной функции щитовидной железы при лечении селенитом натрия при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез улучшает иммунный ответ, повышая число клеток CD4, число которых прямо коррелирует с содержанием тироксина [6]. Как следует из таблицы, средние величины тироксина у больных с ко-инфекцией находились в пределах низко-нормальных значений. А уровень тиреотропного гормона находился в пределах высоко-нормальных значений. «Нормально» высокий уровень ТТГ отражает наиболее раннюю по срокам возникновения и наиболее легкую по степени тяжести тиреоидную недостаточность [10, 20, 24, 25]. Принимая во внимание эти данные, уровень ТТГ у больных ко-инфекцией можно считать маркером минимальной тиреоидной патологии.

Присоединение селенита натрия к стандартной терапии достоверно повысило уровень селена, свободного тироксина и понизило уровень ТТГ в свободном кровотоке до средне-нормальных значений этих показателей, что свидетельствует о восполнении селенодефицита и об усилении функциональной активности щитовидной железы под влиянием этого микроэлемента. Кроме того, под влиянием селенита натрия у больных с ко-инфекцией отмечалось снижение титра антител к тиреопероксидазе, что соответствует данным о

целесообразности применения селена в лечении больных аутоиммунным тиреоидитом [15]. Таким образом, в наших наблюдениях стандартное лечение (антимикобактериальная химиотерапия и ВААРТ), обычно оказывающее ингибирующее влияние на функцию щитовидной железы, не привело к угнетению функции щитовидной железы. Более того, гормональная функция щитовидной железы активизировалась в результате восполнения дефицита селена. И это, несмотря на то, что наши больные получали рифампицин, а также в составе ВААРТ ламивудин, чьи ингибирующие эффекты на функцию щитовидной железы доказаны в ряде исследований [2, 16, 17].

У всех больных на фоне лечения отмечался регресс симптомов интоксикации и проявлений бронхо-легочного синдрома. Исчезновение клинической симптоматики в группе наблюдения в среднем наступило через 1 месяц (на 1 месяц раньше при сравнении с контрольной группой). Бактериовыделение через 2 месяца от начала химиотерапии прекратилось у 23 больных (66,66%) в основной группе и у 14 пациентов в группе контроля (46,66%). Через 3 месяца от начала химиотерапии значительное рассасывание инфильтрации наблюдалось у 22 (70,33%) больных из основной группы и у 16 (53,33%) больных из контрольной группы. Клинико-лабораторные симптомы заболевания исчезли у больных 23 (76,66%) из основной группы и у 16 (53,33%) больных в контрольной группе. Таким образом, эффективность противотуберкулезной химиотерапии была значительно более высокой в группе пациентов с ко-инфекцией, терапия которых включала селенит натрия. Результаты исследования позволяют рекомендовать включение селена в комплексную терапию больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ с тиреопатиями как препарата сопровождения антимикобактериальной терапии и ВААРТ.

Выводы

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

2. Структурным изменениям щитовидной железы при ко-инфекции ТБ/ВИЧ сопутствовали снижение ее гормональной активности и селенодефицит.

3. Присоединение к стандартной терапии больных ко-инфекцией ТБ/ВИЧ с тиреопатиями селенита натрия оказывал положительное влияние на гормональную функцию щитовидной железы и повышает эффективность противотуберкулезной химиотерапии.

Полученные результаты позволяют рекомендовать определение уровня селена в крови больных с ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ и в случае селенодефицита восполнять его, включая селенит натрия в комплексную терапию.

Література

1. Закон України від 16 жовтня 2012 № 5451-VI «Про затвердження Загальнодержавної цілової соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2012-2016 роки».
2. Матвеева С.Л. Влияние противотуберкулезной химиотерапии на функциональное состояние щитовидной железы / С.Л. Матвеева // Збірник наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України. Випуск 16. – К., 2010. – С. 264–270.
3. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железой / С.Л. Матвеева // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2(05). – С. 39–44
4. Матвеева С.Л. Роль преморбидного тиреоидного статуса в формировании клеточного иммунитета и исходов химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких / С.Л. Матвеева // Проблемы эндокринной патологии. –2011– № 3. – С. 35–43.
5. Черенко С.А. Корреляции между клиническим течением туберкулеза легких, функцией щитовидной железы и некоторыми цитокинами / С.А. Черенко, С.Л. Матвеева // Укр. пульмонол. журн. –2011. – № 2. – С. 35–384.
6. Черенко С.А., Матвеева С.Л. Причины нарушения тиреоидного гомеостаза при коинфекции туберкулез/ВИЧ / С.А. Черенко, С.Л. Матвеева // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2014. – № 1(16). – С. 8–12.
7. Центр медичної статистики МОЗ України. Туберкульоз в Україні (аналітично-статистичний довідник за 2000–2011 роки) // За ред. О.К. Толстанова. – К., 2012. – 98 с.
8. High Risk of HIV-Related Mortality is Associated with Selenium Deficiency» / M.K. Baum, G. Shor-Posner, S. Lai [et. al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes – 1997. –V. 15(5) – P. 370.
- 9 Increased Prevalence of Hypothyroidism Among Human Immunodeficiency Virus-infected Patients : A Need for Screening 2003 / S. Beltran, F.X. Lescure, R. Desaillood [et. al.] // Clinical Infectious Diseases.– V. 15 (4). – P. 579–583.
10. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? / G. Brabant, P. Beck-Peccoz, B. Jarzab [et al.] // Eur. J. of Endocrinol. – 2006 – V.154. – P. 633–637.
11. Gynecomastia among HIV-infected patients is associated with hypogonadism: a case-control study / A. Biglia, J.L. Blanco, E. Martinez [et al.] // Clin. Inf. Diseases. – 2004. – V. 39/ – P. 1514–1519.
12. Hoffmann Christopher J. Thyroid Function Abnormalities in HIV-Infected Patients / Christopher J. Hoffmann, Todd T. Brown // Clinical Infectious Diseases. – 2007. – N 45. – P. 488–494.
13. Duntas L.H. Selenium and the thyroid: a close-knit connection / L.H. Duntas // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – V. 12. – P. 5180–5188.
14. Gagan J. Abnormalities in the Thyroid Function Tests as Surrogate Marker of Advancing HIV Infection in Infected Adults / J. Gagan, D. Ganpat, B.S. Gupta // JAPI. – 2009. – V. 57(7) – P. 508–509.
15. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations / R. Gartner, B.C. Gasnier, J.W. Dietrich [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87, № 4. – P. 1687–1691.
16. Increased prevalence of subclinical hypothyroidism in HIV patients treated with highly active antiretroviral therapy / M. Grappin, L. Piroth, B. Verges, C. Sgro, G. Mack, M. Buisson, M. Duong, P. Chavanet, H. Portier // AIDS. – 2000. –V.14(5) – P. 1070.
17. Hill A.R. Rapid changes in thyroid function on tests upon treatment of tuberculosis / A.R. Hill, M.F. Schmidt, G.C. Schussler // Tuber. Lung. Dis. – 1995. – V.76. – P. 223–229.
18. Hoffmann C.J. Thyroid Function Abnormalities in HIV-Infected Patients / C.J. Hoffmann, T.T. Brown // Clin. Infect. Dis. – 2007. – V. 45 (4) – P. 488–494.
19. Qureshi A. Thyroid dysfunction in HIV / A. Qureshi, A. Panahloo, L.J. Seal // Endocrine Abstracts. – 2005. – V. 10. – P. 95.
20. 2002 serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988–1994): National Health and Nutrition Examination (NHANES 111) / J.G. Hollowell, N.W. Stachling, W.D. Flanders [et al.] // J.Clin. Endocrinol. Metabol. – 2002 – V.87 – P. 489–499.

21. Serum Selenium Versus Lymphocyte Subsets and Markers of Disease Progression and Inflammatory Response in Human Immunodeficiency Virus-1 Infection / M.P. Look., J.K. Rockstroh, G.S. Rao, K.A. Kreuzer, U. Spengler and T. Sauerbruch // Biological Trace Element Research. – 1997. – V. 56(10). – P. 31–41.

22. Recovery of spleen cell natural killer activity by thyroid hormone treatment in old mice/ M. Provinciali, M. Muzzioli, G. Di Stefano, N. Fabns // Nat. Immune. Cell Growth Regul. – 1991. – V.10(4)/ – P. 226–236.

23. Thyroid dysfunction in HIV / A. Qureshi, A. Panahloo, L.J. Seal // Endocrine Abstracts. – 2005. – V. 10. – P. 95.

24. Waise A., Price H.C. The upper limit of the reference range for thyroid-stimulating hormone should not be confused with a cut-off to define subclinical hypothyroidism / A. Waise, H.C. Price // Ann. Clin. Biochemistry. – 2009 – V.46. – P. 93–98.

25. Zophel K. Should we really determine a reference population for the definition of thyroid-stimulating hormone reference interval? / K. Zophel, G. Wunderlich, J. Kozerke // Clin. Chemistry. – 2006 – V. 52 – C. 329–330.

ЕФЕКТИВНІСТЬ СЕЛЕНІТУ НАТРІЮ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ТУБЕРКУЛЬОЗУ СЕРЕД ВІЛ-ПОЗИТИВНИХ ПАЦІЄНТІВ ПРИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІНАХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

С.Л. Матвєєва

Резюме. Дисфункція щитоподібної залози часто зустрічається при ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ. Ціллю дослідження є оцінка результатів включення селеніта натрію в комплексну терапію пацієнтів з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ, яка супроводжується структурно-функціональними змінами щитоподібної залози. Під спостереженням знаходилось 2 групи хворих з ко-інфекцією туберкульоз/ВІЛ та структурно-функціональними змінами щитоподібної залози по 30 пацієнтів кожна: основна та контрольна. У всіх хворих був зареєстровано новий спадок деструктивного туберкульозу з бактеріовиділення. Пацієнти основної групи получали селеніт натрію по 200 мг на добу на протязі інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії. Пацієнти контрольної групи получали тільки стандартну хіміотерапію. Показано, що селеніт натрію поповнює дефіцит селену та нормалізує тиреоїдну функцію у пацієнтів з ко-інфекцією. Основні показники ефективності протитуберкульозної хіміотерапії вірогідно поліпшуються при доповненні стандартного лікування препаратом селену. Селеніт натрію рекомендовано як терапія супроводження стандартної хіміотерапії.

Ключові слова: ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ, щитоподібна залоза, імунітет, ефективність хіміотерапії, селеніт натрію.

THE EFFICACY OF SELENIUM NITRIC IN COMPLEX TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN HIV-POSITIVE PATIENTS WITH STRUCTURAL-FUNCTIONAL CHANGES OF THYROID

S.L. Matveyeva

Summary Thyroid dysfunction is frequently present in co-infection tuberculosis/HIV. The goal of study was to estimate the results of selenium nitric inclusion in complex therapy of the patients with co-infection tuberculosis/HIV which is accompanied by structural-functional changes of thyroid. 2 groups of patients with co-infection tuberculosis/HIV and

structural-functional changes of thyroid were under our supervision with 30 patients in every group: main group and control group. Every patient was registered as new case of destructive tuberculosis with bacilli expelling. The patient of the main group were given 200 mcg selenium nitric a day during the phase of intensive phase of antituberculosis chemotherapy. The patients of control group received only standard chemotherapy. It was shown that selenium nitric restored the deficiency of selenium and normalized thyroid function in patients with co-infection. The main criterions of efficacy of antituberculosis chemotherapy were reliably improved with selenium therapy added to standard treatment. Selenium is recommended as adjacent therapy for standard chemotherapy.

Key words: *co-infection tuberculosis/HIV, thyroid, immunity, efficacy of chemotherapy, selenium nitric.*

УДК 579.61:616-092:616.327.2-071.7:615.33.015.8

ВИВЧЕННЯ МІКРОБІОЦЕНОЗУ НОСОГЛОТКИ ЗДОРОВИХ ЛЮДЕЙ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЧУТЛИВОСТІ ВИДІЛЕНИХ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО АНТИБІОТИКІВ

**В.В. Мінухін, Н.І. Коваленко, В.Л. Ткаченко,
Т.М. Замазій, В.В. Титаренко**

Резюме. *На підставі дослідження якісного складу мікрофлори носоглотки здорових людей встановлено носійство умовно-патогенних мікроорганізмів, які є збудниками бактеріальних гострих респіраторних інфекцій, а саме *H. influenza*, *S. aureus*, *S.pneumoniae* та *S. ruogenes*. З'ясовано, що виділені штами виявилися тою чи іншою мірою стійкими до бета-лактамних антибіотиків, ципрофлоксацину, доксіцикліну, азитроміцину, кліндаміцину.*

Ключові слова: *мікрофлора, антибіотикочутливість, носоглотка.*

Інфекції дихальних шляхів залишаються однією з важливих проблем сучасної медицини, що пов'язано з високим рівнем захворюваності як дітей, так і дорослих, частими ускладненнями і значними економічними збитками [1]. Фарингіти і тонзиліти є найбільш поширеними захворюваннями верхніх дихальних шляхів у пацієнтів всіх вікових груп [2].

За даними ВООЗ та ряду авторів, головними етіологічними чинниками гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) є *Streptococcus ruogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarhalis* [3–6]. Всі збудники є представниками резидентної мікрофлори носоглотки, а їх носійство – звичайне явище.

В теперішній час викликає тривогу збільшення кількості полірезистентних штамів бактерій. Різноманіття мікроорганізмів надає оптимальні можливості для передачі детермінант резистентності, резервуаром яких є нормальна мікрофлора людини.