

## **ЭФФЕКТ СЕЛЕНА НА ТИРЕОИДНЫЙ СТАТУС И ИСХОДЫ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

**С.Л. Матвеева, О.С.Шевченко, А.Л. Степаненко, О.Ю.Филиппова**

**Резюме.** *Эффект селена на тиреоидный статус и исходы химиотерапии изучался при наблюдении за 180 пациентами с туберкулезом с патологическими структурными изменениями щитовидной железы. Установлен субклинический гипотиреоз у данной категории больных, прогрессирующий на фоне противотуберкулезной химиотерапии. Назначение селенита натрия восстанавливало функцию щитовидной железы и оптимизировало результаты химиотерапии.*

**Ключевые слова:** *туберкулез, щитовидная железа, селен, результаты химиотерапии.*

Содержание селена (Se) в 1 г ткани щитовидной железы (ЩЖ) больше, чем в других органах [5]. Для нормального функционирования ЩЖ и поддержания тиреоидного гомеостаза необходим не только йод, но и Se. В регионах с тяжелым йододефицитом дефицит селена утяжеляет гипотиреоз и приводит к микседеме и кретинизму [4]. При аутоиммунном тиреоидите в условиях дефицита селена наблюдалась обратная зависимость между уровнем селена в крови и объемом ЩЖ, а также выраженностью гипозоногенности ЩЖ [8, 13]. Большинство авторов обращают внимание на позитивный эффект селеновых добавок на иммунную систему и регуляцию продукции реактивных кислородных радикалов, и их метаболизм. Селен снижает уровень анти тиреоидных антител у больных с болезнью Хашимото и у беременных [11]. Таким образом, селеновый статус может играть роль в развитии тиреоидной патологии.

Исход химиотерапии туберкулезного процесса во многом зависит от взаимоотношений иммунной и эндокринной систем организма. Патология же щитовидной железы неблагоприятно влияет на течение туберкулеза и результаты химиотерапии у различных групп больных [1, 2, 3].

**Цель исследования:** изучить эффект препарата селена на тиреоидный статус и исходы химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких с патологией щитовидной железы

### **Материалы и методы**

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской темы «Изучение механизмов и определение маркеров благоприятного и неблагоприятного течения туберкулеза» (№ гос. регистрации 0113U002283). Под нашим наблюдением находилось 180 больных деструктивным туберкулезом легких с патологией щитовидной железы (ПЩЖ),

лечившихся в Областном противотуберкулезном диспансере № 1 г. Харькова. К патологическим изменениям щитовидной железы относили изменения ее объема и/или структуры, что устанавливали при ультразвуковом исследовании на диагностическом аппарате SSF-240A производства Toshiba Medical Systems. Преобладала диффузная патология щитовидной железы с неоднородностью ее структуры и гетерогенностью акустической плотности с гиперплазией железы, гипоплазией или без изменения ее объема. Больные были разделены на 6 групп: группа наблюдения 1а – больные туберкулезом с ПЩЖ, получавшие селен (ТБ+ПЩЖ+Se), и группа сравнения 1б – больные туберкулезом с ПЩЖ (ТБ+ПЩЖ), не получавшие селен; группа наблюдения 2а – больные с коинфекцией ТБ/ВИЧ с ПЩЖ (ТБ/ВИЧ+ПЩЖ+Se), получавшие селен, и группа сравнения 2а – больные с коинфекцией ТБ/ВИЧ с ПЩЖ (ТБ/ВИЧ+ПЩЖ), не получавшие селен; группа наблюдения 3а – больные мультирезистентным туберкулезом с ПЩЖ, получавшие селен (МРТБ+ПЩЖ+Se), и группа сравнения 3б – больные мультирезистентным туберкулезом с ПЩЖ, не получавшие селен (МРТБ+ПЩЖ). Средний возраст больных составлял 34,43 года. В гендерном отношении преобладали мужчины – 87%. Все пациенты были обследованы до начала лечения и через 2 месяца химиотерапии согласно стандартам обследования больных туберкулезом. Пациентам в интенсивной фазе лечения проводилась стандартная или индивидуализированная, а пациентам с МРТБ – индивидуализированная противотуберкулезная химиотерапия согласно принятым стандартам лечения [4]. Пациенты с коинфекцией также получали высоко активную антиретровирусную терапию (ВААРТ) независимо от содержания Т-лимфоцитов в крови.

В комплексное лечение больных групп наблюдения был включен селенит натрия в виде препарата цефасель (Cefak, Германия) по 200 мкг в день внутрь в течение 2 месяцев. Группы сравнения не получали препарат селена и служили контролем. В сыворотке венозной крови у всех пациентов до начала терапии и через 2 месяца терапии определялись уровни содержания селена (Se) 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 (а/тТГ) и тиреопероксидазе (а/тТПО) иммуноферментативным методом с помощью наборов производства ЗАТ «АЛКОР БИО» на спектрофотометре Tecan Sunrise (Австрия). Биохимические показатели до начала и через 2 месяца терапии сравнивались между соответствующими группами наблюдения и контроля. Кроме того, сравнивались показатели эффективности лечения (% прекращения бактериовыделения и заживления деструкций) в течение фазы интенсивной терапии.

Статистическая обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики при помощи стандартизованного пакета расчетов Microsoft Excel XP. Вероятность расхождения средних величин определялась по t критерию Стьюдента. Критический уровень значимости (P) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

У больных туберкулезом с патологическими изменениями щитовидной железы (группа 1а) отмечается пониженный средний уровень содержания в сыворотке крови селена (66 мкг/л) при норме 74–130 мкг/л. Низко-нормальное среднее значение свободного тироксина (11,12 пмоль/л) и повышение уровня ТТГ (4,30 мкМЕ/мл) в этой группе (табл. 1) свидетельствуют о развитии субклинического гипотиреоза. Повышение уровня анти тиреоидных антител к тиропероксидазе и тиреоглобулину в этой группе больных является маркером аутоиммунного процесса в щитовидной железе. В конце фазы интенсивной терапии после 2-месячного назначения селенита натрия содержание средний уровень селена достоверно повышается до 95,39 мкг/л у больных этой группы. Уровень свободного тироксина у этих больных достоверно повышается до 13,32 пмоль/л, а средний уровень ТТГ достоверно снижается до 2,12 мкМЕ/мл в сравнении с контрольной группой (группа 1б), в которой на фоне химиотерапии отмечается снижение среднего уровня свободного тироксина и повышение среднего уровня ТТГ в сравнении с исходными уровнями этих гормонов. Уровень антител к ТПО достоверно снижается как по сравнению с исходным уровнем (с 42,64 до 4,30 МЕ/мл), так и при сопоставлении с группой сравнения (42,64 и 4,32 МЕ/мл) (табл. 1). Результаты указывают на восстановление функции щитовидной железы под воздействием селена у больных туберкулезом, а также на протекторное действие этого микроэлемента в процессе химиотерапии в отношении щитовидной железы.

Структурным изменениям щитовидной железы при коинфекции ТБ/ВИЧ сопутствует селенодефицит (63,27 мкг/л) (группа 2а). Назначение селенита натрия восстанавливает уровень селена до нормы (94,69 мкг/л). В этой группе больных также отмечается снижение ее гормональной активности, о чем свидетельствует среднее низко-нормальное значение уровня свободного тироксина (9,89 пмоль/л) и достаточно высокий уровень ТТГ (3,43 МЕ/мл). В группе сравнения (группа 2б) химиотерапия в интенсивной фазе приводит к повышению среднего уровня ТТГ (с 3,43 до 4,12 МЕ/мл), что свидетельствует об ослаблении тиреоидного статуса больного с коинфекцией туберкулез/ВИЧ под влиянием противотуберкулезных препаратов. Назначение селенита натрия в группе наблюдения больных с коинфекцией приводит к достоверному повышению среднего уровня свободного тироксина в пределах нормальных значений (12,97 пмоль/л) и снижению

Таблица 1

**Функция щитовидной железы и содержание селена в крови в разных группах больных туберкулезом до и через 60 дней комплексной терапии**

Группы	T4св. (пмоль/л)	ТТГ (мкМЕ/мл)	A/т к ТПО (МЕ/мл)	A/т к ТГ (МЕ/мл)	Se мкг/л
<b>1а:</b> ТБ+ПЩЖ+Se (n=30)	<sup>1</sup> 11,12±0,80	<sup>1</sup> 4,30±1,20	<sup>1</sup> 42,64±2,72	<sup>1</sup> 16,88±1,39	<sup>1</sup> 66,2 ±8,3
	<sup>2</sup> 13,32±0,78	<sup>2</sup> 2,12±0,90	<sup>2</sup> 4,32±0,14*	<sup>2</sup> 10,34±1,43*	<sup>2</sup> 95,39±8,45*
<b>1б:</b> ТБ+ПЩЖ (n=30)	<sup>1</sup> 11,21±0,67	<sup>1</sup> 4,00±1,41	<sup>1</sup> 38,54±1,27	<sup>1</sup> 18,54±1,83	<sup>1</sup> 66,36±9,93
	<sup>2</sup> 8,12±0,80**	<sup>2</sup> 4,80±1,52**	<sup>2</sup> 43,22±1,65**	<sup>2</sup> 21,54±1,18**	<sup>2</sup> 68,50±5,35**
<b>2а:</b> ТБ/ВИЧ+ПЩЖ+Se (n=30)	<sup>1</sup> 9,89±1,20	<sup>1</sup> 3,12±0,34	<sup>1</sup> 31,12±4,34	<sup>1</sup> 30,30±4,48	<sup>1</sup> 63,27±10,79
	<sup>2</sup> 12,97±0,76*	<sup>2</sup> 1,87±0,23*	<sup>2</sup> 2,12±0,21*	<sup>2</sup> 4,03±3,66	<sup>2</sup> 94,69±9,52*
<b>2б:</b> ТБ/ВИЧ+ПЩЖ (n=30)	<sup>1</sup> 10,00±0,93	<sup>1</sup> 3,43±0,13	<sup>1</sup> 7,88±3,91	<sup>1</sup> 29,81±3,87	<sup>1</sup> 64,01±9,43
	<sup>2</sup> 10,37±1,01	<sup>2</sup> 4,12±0,61	<sup>2</sup> 6,77±4,11	<sup>2</sup> 30,12±5,12**	<sup>2</sup> 68,20±8,92**
<b>3а:</b> МРТБ+ПЩЖ+Se (n=30)	<sup>1</sup> 10,22±1,15	<sup>1</sup> 1,44±0,79*	<sup>1</sup> 4,77±0,38	<sup>1</sup> 3,13±1,05	<sup>1</sup> 56,66±6,89
	<sup>2</sup> 14,34±0,94*	<sup>2</sup> 1,29±0,05	<sup>2</sup> 3,76±0,81*	<sup>2</sup> 2,25±1,22*	<sup>2</sup> 107,0±10,57**
<b>3б:</b> МРТБ+ПЩЖ (n=30)	<sup>1</sup> 10,71±0,98	<sup>1</sup> 1,08±0,04	<sup>1</sup> 4,87±0,98	<sup>1</sup> 6,13±1,05	<sup>1</sup> 57,00±7,16
	<sup>2</sup> 8,33±0,87**	<sup>2</sup> 3,87±0,67***	<sup>2</sup> 4,24±0,96	<sup>2</sup> 7,58±1,15	<sup>2</sup> 76,50±11,54* **

**Примечание:** <sup>1</sup> – данные до начала лечения; <sup>2</sup> – через 60 дней терапии.

**Примечание:** \* – достоверная разница между показателями в пределах группы в процессе лечения; \*\* – достоверная разница между показателями групп наблюдения и сравнения ( $p \leq 0,05$ ).

уровня ТТГ до нормы (1,87 мкМЕ/мл), т. е. оптимизирует функциональное состояние щитовидной железы без назначения тиреоидных гормонов. В группе больных коинфекцией, получавших селенит натрия, также отмечается достоверное снижение среднего уровня антител к тиреопероксидазе как по сравнению с исходным уровнем (с 31,12 до 2,12 МЕ/мл), так и при сопоставлении с группой сравнения (2,12 и 6,77 МЕ/мл).

В группе больных мультирезистентным туберкулезом и патологическими изменениями щитовидной железы до начала лечения отмечается самый низкий средний уровень селена при сравнении с другими группами (56,66 мкг/л) (группа 3а). В этой же группе отмечается низко-нормальный средний уровень свободного тироксина (10,22 пмоль/л) при нормальных значениях ТТГ (1,08 МЕ/мл). В группе сравнения (группа 3б) на фоне интенсивной химиотерапии зарегистрировано снижением среднего уровня свободного тироксина до низко-аномального значения (с 10,71 до

8,33 пмоль/л). Назначение селенита натрия в группе наблюдения 3а, восстанавливая нормальное содержание селена в крови до 107,0 мкг/л, не только препятствует дальнейшему снижению свободного тироксина, как в группе сравнения 3б, но и вызывает его достоверное повышение в пределах нормальных физиологических значений (14,34 пмоль/л).

Результаты исследования демонстрируют повреждающий эффект туберкулезной инфекции на щитовидную железу и наличие субклинического гипотиреоза у больных туберкулезом со структурными нарушениями щитовидной железы. Полученные данные подтверждают способность противотуберкулезных препаратов снижать функцию щитовидной железы, что отмечается многочисленными исследованиями [6, 10, 15]. Селенит натрия, компенсируя дефицит селена в организме больных туберкулезом с нарушенной структурой щитовидной железы, восстанавливает функцию щитовидной железы в группах наблюдения (группы 1а, 2а и 3а), в то время как в группах сравнения (группы 1б, 2б и 3б) в процессе фазы интенсивной химиотерапии отмечается дальнейшее ослабление тиреоидной функции. Результаты исследования также подтверждают способность селена снижать титр антител к тиреопероксидазе, что отражено в ряде публикаций [7, 9, 12, 16].

Таким образом, селенит натрия оказывает протекторный и стимулирующий эффект на щитовидную железу больных туберкулезом с патологией щитовидной железы и субклиническим гипотиреозом и может быть рекомендован в качестве терапии сопровождения химиотерапии у этих лиц.

При оценке эффекта селена на исходы химиотерапии больных туберкулезом к концу фазы интенсивной терапии установлено, что в 1а группе наблюдения бактериовыделение прекратилось у 24 % больных, что на 6,66 % больше, чем в группе сравнения. В этой же группе показатель заживления каверн на 10% выше при сравнении с контрольной группой (группа 1б) (табл. 2).

В группе больных с коинфекцией туберкулез/ВИЧ, получавших селен (группа 2а), абациллирование к концу фазы интенсивной терапии наступило в 20 случаях (66,66%), в группе сравнения – в 14 случаях (46,66%) (группа 2б). Заживление деструкций в этой группе наступило у 13 (43,33%) – на 10% больше при сопоставлении с группой сравнения – 10 случаев (33,33%). У больных мультирезистентным туберкулезом с патологией щитовидной железы, получавших селенит натрия, абациллирование к концу фазы интенсивной терапии наступило в 15 случаях (50,0%), а заживление деструкций – в 10 случаях (33,33%). Соответствующие показатели в группе сравнения составили 17 случаев (56,66%) и 7 случаев (23,33%). Полученные результаты отражают позитивный эффект селена на результаты химиотерапии, повышая прекращение бактериовыделения на 6,66% – 20% и заживление деструкций на 10% при сравнении с контролем.

**Исходы химиотерапии у больных туберкулезом с патологией щитовидной железы в зависимости от уровня селена**

Показатели	ТБ+ПЩЖ+Se (n=30) Абс. (%)	ТБ+ПЩЖ (n=30) Абс. (%)	ТБ/ВИЧ+ ПЩЖ +Se (n=30) Абс. (%)	ТБ/ВИЧ+ ПЩЖ +Se (n=30) Абс. (%)	МРТБ+ ПЩЖ+Se (n=30) Абс. (%)	МРТБ+ ПЩЖ (n=30) Абс. (%)
Абациллирование	24(80)	26 (86,66)	20 (66,66)	14 (46,66)	15(50,0)	17 (56,66)
Заживление деструкций	15(50)	11(40,0)	13 (43,33)	10 (33,33)	10 (33,33)	7 (23,33)

**Выводы**

1. У больных туберкулезом с патологической структурой щитовидной железы наблюдается субклинический гипотиреоз с дальнейшим усугублением гипофункции этого органа на фоне противотуберкулезной химиотерапии.

2. Включение в комплексную терапию больных туберкулезом различных групп при их сочетании с патологией щитовидной железы селенита натрия приводит к восстановлению функции щитовидной железы и оказывает протекторный эффект по отношению к тиреотоксическому действию противотуберкулезных химиопрепаратов.

3. Участие селенита натрия в интенсивной фазе лечения больных туберкулезом при их сочетании с патологией щитовидной железы приводит к учащению абациллирования на 6,66%–20% и заживления деструкций на 10% при сравнении с контролем.

4. Селенит натрия может быть рекомендован в качестве препарата сопровождения при проведении химиотерапии больным туберкулезом с субклиническим гипотиреозом.

**Литература**

1. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железы / С.Л. Матвеева // Туберкулез. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2(05). – С. 39–44.
2. Матвеева С.Л. Роль преморбидного тиреоидного статуса в формировании клеточного иммунитета и исходов химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких / С.Л. Матвеева // Проблеми ендокринної патології. – 2011 – № 3. – С.35–43.
3. Черенько С.А. Корреляции между клиническим течением туберкулеза легких, функцией щитовидной железы и некоторыми цитокинами / С.А.Черенько, С.Л. Матвеева // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2. – С. 35–38.
4. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Туберкульоз, Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1091.
5. Barclay M.N.I. Selenium content of a range of UK foods / M.N.I. Barclay, A. MacPherson, J.J. Dixon // Food Comp. Anal. – 1995. – V. 8. – P. 307–318.

6. Analysis of thyroid function tests in patients of multidrug resistance tuberculosis undergoing treatment / N. Chabra, N. Gupta, M.L. Asiri [et al.] // J.Pharmacol Pharmacother. – 2011. – V. 2(4). – P. 282–285.

7. Effect of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population / B. Contempré, N.L. Duale, J.E. Dumont [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 1992. – V. 36(579). – P. 83.

8. Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults / H. Derumeaux, P. Valeix, K. Castetbon [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2003. – V. 148(3). – P. 309–315.

9. Dickson R.C. Selenium in blood and human tissues. / R.C. Dickson, R.H. Tomlinson // Clin. Chim. Acta. – 1967. – V. 16. – P. 311–321.

10. Donelli M.E.Mc. Hypothyroidism due to ethionamide / M.E.Mc. Donelli, L.E. Bravernan, J. Bernardo // N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 352. – P. 2757–2759.

11. Drutel A. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. / A. Drutel, F. Archambeaud, P. Caron // Clin. Endocrinol.(Oxf). – 2013. – V. 78(2). – P. 155–164.

12. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations / R. Gärtner, B.C. Gasnier, J.W. Dietrich [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. V.87. – P. 1687–1689.

13. Lone Banke R. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency / R. Lone Banke, S. Lutz // Eur. J. Endocrinol. – 2011. – V.164(4). – P. 585–590.

14. Rayman M.P. The importance of selenium to human health / M.P. Rayman // Lancet. – 2000. – V. 356(9225). – P. 233–241.

15. Takasu N. Rifampin-induced hypothyroidism / N. Takasu // J. Endocrinol. Invest. – 2006. – V. 29. – P. 645–649.

16. Weetman A., McGregor A.M. Autoimmune thyroid disease: Further developments in our understanding / A. Weetman, A.M. McGregor // Endocrinol. Rev. – 1994. V. 15. – P. 788–830.

## ЕФЕКТ СЕЛЕНУ НА ТИРЕОЇДНИЙ СТАТУС І РЕЗУЛЬТАТИ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ТУБЕРКУЛЬОЗОМ

С.Л. Матвєєва, О.С. Шевченко, А.Л. Степаненко, О.Ю. Філіппова

**Резюме.** *Ефект селену на тиреоїдний статус і результати хіміотерапії вивчався при спостереженні за 180 пацієнтами з туберкульозом з патологічними структурними змінами щитовидної залози. Встановлений субклінічний гіпотиреоз в даній категорії хворих, що прогресує на тлі протитуберкульозної хіміотерапії. Призначення селеніту натрію відновлювало функцію щитоподібної залози і оптимізувало результати хіміотерапії*

**Ключові слова:** *туберкульоз, щитоподібна залоза, селен, результати хіміотерапії*

## EFFECT OF SELENIUM ON THYROID STATUS AND ENDS OF CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS BY TUBERCULOSIS

S.L. Matveyeva, O.S. Shevchenko, A.L. Stepanenko, O.Yu. Philippova

**Summary:** *The effect of selenium on thyroid status and outcomes of chemotherapy was studied at examination of 180 tuberculosis patients with the pathological structural changes of thyroid. A subclinical hypothyroidism was diagnosed at this category of patients. Subclinical hypothyroidism progressed under antituberculosis chemotherapy. Prescribing of selenium nitric restored thyroid function and optimized the results of chemotherapy.*

**Keywords:** *tuberculosis, thyroid, selenium, chemotherapy outcomes*