

ФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Р. Абдуллаев¹, доктор медицинских наук, профессор,
О. Комиссарова^{1, 3}, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Чумакова²,
В. Одинец²

¹Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Москва

²Краевой клинический противотуберкулезный диспансер, Ставрополь

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

E-mail: rizvan0403@yandex.ru

В ходе лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью при применении этионамида/протионамида и парааминосалициловой кислоты (ПАСК) отмечены проявления гипотиреоза, особенно выраженные через 4 и 5 мес лечения.

Ключевые слова: фтизиатрия, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, щитовидная железа.

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в мире остается напряженной. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость туберкулезом растет. Если в 2014 г. в мире туберкулезом заболели 9,6 млн человек, то в 2015 г. – 10,4 млн, при этом смертность увеличилась с 1,5 до 1,8 млн человек [2]. Ситуация усугубляется неуклонным ростом числа больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) – 450 тыс. – в 2012 г. до 480 тыс. – в 2015 г. [2].

В последние годы в Российской Федерации отмечается значительное снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза. Так, заболеваемость туберкулезом в РФ в 2015 г. по сравнению с 2008 г. снизилась в 1,47 раза (85,1 до 57,7 на 100 тыс. населения), а показатель смертности – в 2 раза (с 18,4 до 9,2) [9]. Сохраняющаяся напряженная ситуация обусловлена ростом распространенности МЛУ туберкулеза (с 4,0 – в 2009 г. до 5,2 на 100 тыс. – в 2015 г.) [4, 7], в том числе среди бактериовыделителей (соответственно с 13,0 до 23,0) [9].

Один из факторов, способствующих распространению МЛУ микобактерий туберкулеза, – низкая эффективность лечения больных этой категории вследствие побочных реакций на противотуберкулезные препараты. Своевременное устранение таких реакций является необходимой предпосылкой эффективного лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких (ТЛ) с МЛУ микобактерий туберкулеза [1].

Для лечения больных впервые выявленным МЛУ ТЛ используются режимы химиотерапии (ХТ), включающие резервные препараты, в том числе парааминосалициловую кислоту (ПАСК) и этионамид/протионамид с известными

нежелательными эффектами по отношению к щитовидной железе (ЩЖ) [8, 16]. Структурной единицей ЩЖ является фолликул, в полости которого находится коллоид. Последний синтезируется А-клетками (тиреоцитами), основным компонентом которых является тиреоглобулин (ТГ), служащий основой для синтеза тиреоидных гормонов. ТГ соединяется с ионами йода с участием фермента тиреоидной пероксидазы (ТПО).

При этом образуются гормоны ЩЖ – тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3). Их секрецию регулирует тиреотропный гормон (ТТГ) по механизму обратной связи. Данный гормон синтезируется базофильными клетками передней доли гипофиза под влиянием тиреотропин-рилизинг-гормона (вырабатывается в гипоталамусе). ТТГ усиливает синтез ТГ, активность ТПО, стимулирует биосинтез Т4 и Т3 [3, 6, 10, 11]. Эти гормоны участвуют в обмене белков, липидов и углеводов, контролируют образование тепла в организме и скорость поглощения кислорода тканями, поддерживают нормальную функцию дыхательного центра, участвуют в процессах роста и развития нервной системы, оказывают влияние на иммунную систему, а также стимулируют образование эритропоэтина [3, 6, 10].

Одним из побочных эффектов ПАСК и этионамида/протионамида, которые длительное время применяются в лечении больных впервые выявленным МЛУ ТЛ, является гипотиреоз (снижение функциональной активности ЩЖ). Указанные препараты препятствуют поглощению йода клетками ЩЖ, а также ингибируют активность ТПО [13, 16]. Маркерами гипотиреоза являются повышение уровня ТТГ и снижение концентрации Т4 и Т3 [5, 6].

Проводимая в литературе частота гипотиреоза при лечении больных туберкулезом с применением ПАСК и этионамида/протионамида колеблется в пределах от 25 до 58% [8, 14, 16–19].

До настоящего времени мониторинг показателей функции ЩЖ при лечении больных впервые выявленным МЛУ ТЛ не проводился. Кроме того, мы не обнаружили данных об изучении динамики изменения уровня маркеров функциональной активности ЩЖ при исходно повышенных и нормальных его значениях.

Целью нашего исследования явилось изучение динамики показателей функции ЩЖ в ходе 6-месячного лечения 30 больных впервые выявленным МЛУ ТЛ – 20 (66,7%) мужчин и 10 (33,3%) женщин в возрасте от 18 до 64 лет; 70% – больные до 50 лет. Инфильтративный туберкулез был диагностирован у 18 (60,0%), диссеминированный – у 12 (40,0%) пациентов. У 50% больных были поражены 1–2 доли легкого, у 50% – более 2 долей. Распад легочной ткани выявлен у 21 (70%) пациента. Все обследованные были бактериовыделителями. Лечение больных проводилось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя [12].

Функциональное состояние ЩЖ оценивали по уровню ТТГ, свободного Т4 (Т_{4_{св.}}) и Т3 (Т_{3_{св.}}), антител ТГ (АтТГ) и антител ТПО (АтТПО) в сыворотке крови. Исследование проводили с помощью иммуноферментного анализа до начала лечения и ежемесячно в течение 6 мес лечения. Референсные значения для всех изученных показателей функционального статуса ЩЖ являются общепринятыми [5].

Все исследования проводили в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции

о правах человека (1997) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000) на основании разрешения локального этического комитета ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза». Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Из исследования исключались пациенты с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, ожирением, алкоголизмом, наркоманией, а также беременные женщины.

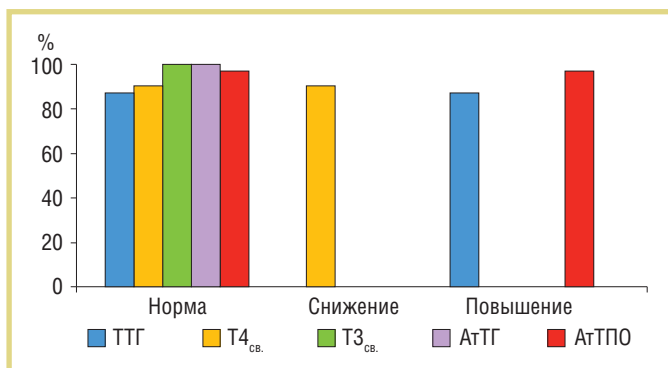


Рис. 1. Частота повышения маркеров функциональной активности ЩЖ у больных впервые выявленным МЛУ ТЛ до начала ХТ

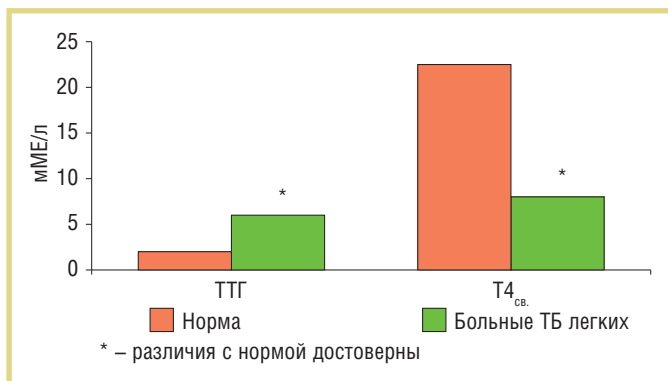


Рис. 2. Функциональная активность ЩЖ у больных впервые выявленным МЛУ ТЛ при наличии исходных изменений

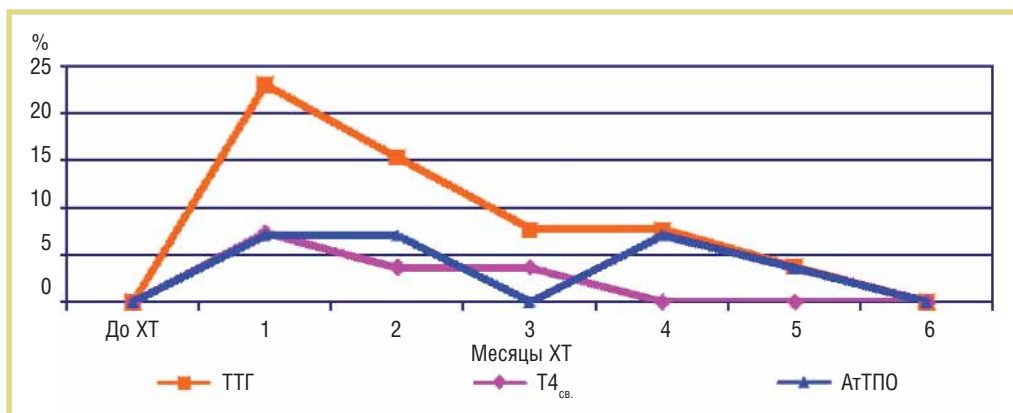


Рис. 3. Изменение показателей функциональной активности ЩЖ при ХТ у больных впервые выявленным МЛУ ТЛ при исходно нормальных их значениях

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Excel. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (М) и ошибку среднего (m). Достоверность различий при нормальном распределении средних-выборочных величин рассчитывали, используя t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

При изучении частоты различных отклонений в показателях функции ЩЖ у больных впервые выявленным МЛУ ТЛ исходное повышение уровня ТТГ показано у 13,3% пациентов (рис. 1), в среднем – $6,50 \pm 0,28$ мМЕ/л при норме $2,30 \pm 0,19$ мМЕ/л ($p < 0,01$; рис. 2) при пределах индивидуальных колебаний от 5,9 до 7,4 мМЕ/л. Наблюдение в динамике показало, что через 1 и 2 мес ХТ уровень ТТГ оставался примерно на исходно повышенном. С 3-го месяца он начал расти и в среднем составил $7,75 \pm 1,10$ мМЕ/л, через 4 мес ХТ содержание ТТГ в сыворотке крови достигло максимума ($13,8 \pm 2,6$ мМЕ/л), с 5-го месяца начало снижаться ($11,2 \pm 2,3$ мМЕ/л) и через 6 мес составило $6,0 \pm 1,2$ мМЕ/л (как в исходный период).

Исходно пониженные показатели $T4_{св.}$ наблюдались у 10% пациентов (см. рис. 1), составив в среднем $8,23 \pm 0,89$ мМЕ/л (норма – $22,50 \pm 1,25$ мМЕ/л; $p < 0,01$) (см. рис. 2) с колебаниями от 6,1 до 9,7 мМЕ/л. В динамике этот показатель у данной категории пациентов оставался (до конца наблюдения) примерно таким же. Исходные показатели $T3_{св.}$, АгТГ и АгТПО у всех пациентов были в пределах нормы.

При анализе функциональной активности ЩЖ у больных с исходно нормальными ее показателями в процессе лечения (в течение всех 6 мес) наблюдались патологические сдвиги в уровне ТТГ, $T4_{св.}$ и АгТПО (рис. 3).

Повышение уровня ТТГ чаще отмечалось в течение 1-го и 2-го месяцев лечения (соответственно у 23,1 и 15,4% больных). Далее число больных с первичным повышенным уровнем ТТГ снизилось: через 3 и 4 мес ХТ оно составило 7,7%, через 5 мес – 3,8%; через 6 мес таких больных не наблюдалось (см. рис. 3).

Уровень $T4_{св.}$ через 1 мес ХТ понизился у 2 (7,4%) из 27 пациентов, через 2 мес – у 1 (3,7%), через 3 мес – у 1 (3,7%) (см. рис. 3).

Повышение уровня АгТПО при исходно нормальных его значениях наблюдалось через 1, 2, 4 и 5 мес лечения в пределах от 3,6 до 7,1% (см. рис. 3).

Патологических изменений показателей $T3_{св.}$ и АгТГ в процессе лечения не выявлено. Уровень ТТГ на протяжении всего наблюдения достоверно превышал нормальные значения (см. таблицу) и наиболее высоким был через 4 и 5 мес ХТ.

Уровень АгТПО начал расти с 3-го месяца ХТ и достигал максимума также через 4 и 5 мес ХТ. Средние значения $T4_{св.}$ на протяжении всего срока наблюдения были достоверно ниже нормы и колебались в пределах от 11,8 до 13,21 мМЕ/л (см. таблицу).

В целом уровень ТТГ при исходно нормальном его значении в разные периоды ХТ повышался у 16 (61,5%) из 26 больных. Снижение уровня

Показатели функции ЩЖ у больных впервые выявленным МЛУ ТЛ в процессе лечения (через 1–6 мес) при исходно нормальных значениях (M±m)

Срок исследования	ТТГ, мМЕ/л	T4 _{св.} , пмоль/л	T3 _{св.} , пмоль/л	АтТГ, МЕ/мл	АтТПО, МЕ/мл
Норма	2,3±0,1 (0,4–4,2)	22,50±1,25 (10–35)	4,15±0,16 (2,5–5,8)	50,0±5,0 (0–100)	15,0±1,5 (0–30)
До лечения (1)	2,39±0,10 (0,4–4,2)	13,2±0,4* (6,1–18,9)	4,00±0,04 (3,6–4,3)	10,6±2,7* (4,0–84,5)	8,0±1,0* (1,0–20,9)
Через 1 мес (2)	3,15±0,40* (0,7–9,4)	11,6±0,4* (9,7–18,9)	3,9±0,1 (3,1–4,8)	10,1±1,2* (2,0–23,9)	18,6±2,6 (4,0–52,1) p ₂₋₃ <0,01
Через 2 мес (3)	3,23±0,40* (0,5–9,9) p ₂₋₄ <0,05	12,1±0,5* (5,8–20,6)	4,1±0,1 (3,3–5,0)	11,7±1,5* (2,2–29,6)	14,3±1,7 (4,0–46,8) p ₂₋₄ <0,01
Через 3 мес (4)	4,35±0,90* (0,3–14,2) p ₂₋₅ <0,05	11,8±0,4* (6,0–15,3)	4,0±0,2 (3,4–4,4)	12,9±1,7* (1,4–34,8)	17,0±2,7 (4,0–33,6) p ₂₋₅ <0,01
Через 4 мес (5)	5,25±1,00* (0,5–37,1) p ₂₋₆ <0,01	12,4±0,4* (5,9–15,4)	4,2±0,1 (3,6–4,8)	13,2±2,9* (1,0–49,3)	34,9±7,1* (1,9–258) p ₂₋₆ <0,01–0,05
Через 5 мес (6)	4,92±1,00* (0,6–25,2) p ₂₋₇ <0,01	12,3±0,3* (6,1–14,7)	4,0±0,1 (3,5–4,9)	14,5±2,7* (4,0–50,2)	31,2±6,3* (3,0–225) p _{2,4,5-7} <0,05–0,01
Через 6 мес (7)	4,41±1,00* (0,5–14,2) p ₂₋₇ <0,05	11,9±0,2* (6,0–15,5)	4,1±0,1 (3,3–4,6)	11,2±1,4* (2,0–25,6)	28,8±5,8* (2,0–202) p _{2,4-6} <0,01–0,02

Примечание. В скобках – пределы колебаний; 1–7 – период исследования; * – различия достоверны по сравнению с нормой.

T4_{св.} в процессе лечения наблюдалось у 4 (14,8%) из 27 пациентов. Повышение уровня АтТПО в разные периоды ХТ отмечено у 7 (25%) из 28 пациентов.

У 10 (33,3%) из 30 больных уровень всех маркеров функционального состояния ЩЖ в ходе наблюдения оставался в пределах нормы.

Корреляционный анализ выявил отрицательную связь между показателями ТТГ и АтТПО (r=-0,254) и положительную – между АтТГ и АтТПО (r=0,312).

Коррекцию уровня ТТГ проводили при повышении его значений >10 мМЕ/л [15, 16]. Она понадобилась 3 (10%) из 30 пациентов (двоим – с исходно повышенным и одному – с исходно нормальным уровнем ТТГ). Этим больным назначали L-тироксин: начальная доза – 25 мкг/сут, через каждые 2 нед ее повышали до 150 мкг/сут, при которой уровень ТТГ находился в пределах нормы.

Лечение 28 (93,3%) пациентов по клинико-рентгенологическим и лабораторным показателям было оценено как эффективное. Лишь у 2 (6,7%) пациентов не удалось добиться положительной динамики; у одного из них диагностировано нарушение функционального статуса ЩЖ.

Результаты исследования показали, что исходно нарушение функции щитовидной железы было у 7 (23,3%) из 30 пациентов. Применение этионамида/протионамида и ПАСК у этих пациентов обусловило дальнейшее усугубление ситуации, о чем свидетельствовал значительный рост уровня ТТГ. При лечении этионамидом/протионамидом и ПАСК у больных с исходно нормальными показателями маркеров функционального статуса ЩЖ на протяжении всего срока наблюдения (6 мес) отмечались проявления гипотиреоза. Чаше они выявлялись в первые 2 мес ХТ и наиболее выраженными становились через 4 и 5 мес лечения. В большинстве случаев эти проявления были преходящими и не требовали коррекции; таковая потребовалась лишь в 10% случаев при уровне ТТГ >10 мМЕ/л. Необходимости в отмене противотуберкулезных препаратов не было.

В соответствии с рекомендацией ВОЗ, при лечении больных МЛУ ТЛ уровень ТТГ следует контролировать через каждые 6 мес. Полученные нами данные позволяют заключить,

что при лечении больных МЛУ ТЛ целесообразно определение уровня ТТГ каждые 4 мес ХТ, поскольку именно в эти сроки наблюдаются самые высокие показатели ТТГ, которые требуют коррекции.

Литература

- Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Чумакова Е.С. и др. Мониторинг частоты гепатотоксических реакций в процессе лечения больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких с исходными нарушениями функции печени // Инфекционные болезни. – 2016; 14 (Прил. 1): 2.
- ВОЗ. Информационный бюллетень. Октябрь 2016 г. [Электронный ресурс]: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/>
- Дедов И.И. Эндокринология / М.: Медицина, 2000; 632 с.
- Егорова И.Л. Значение эндокринного статуса в течении и исходе туберкулеза легких. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999; 46 с.
- Клиническое руководство по лабораторным тестам. Под ред. Н. Тица / М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003; 960 с.
- Клиническая эндокринология. Руководство. Под ред. Н.Т. Старковой. 3-е изд., перераб. и доп. / СПб: Спутник врача, 2002; 576 с.
- Комиссарова О.Г., Коняева О.О., Бережная О.О. и др. Эффективность лечения больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в сочетании с разными типами сахарного диабета // Вестник РГМУ. – 2015; 3: 33–7.
- Ливчане Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003; 22 с.
- Нечаева О.Б. Предварительные результаты эпидемиологических показателей по туберкулезу за 2015 год. [Эл. ресурс] // ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России [Официальный сайт]. Электронный ресурс: <http://www.mednet.ru/ru/centr-monitoringa-tuberkuleza.html>
- Скударнова И.М., Соболева Н.В., Мычка Н.В. Гормоны щитовидной железы: пособие для врачей / Кольцова В.В. Вектор-Бест, 2006; 32 с.
- Терещенко И.В. Патогенез, диагностика и лечение субклинического гипотиреоза // Клиническая медицина. – 2000; 9: 8–13.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя от 28 мая 2015 г. М., 2015; 63 с. [Электронный ресурс] http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2.pdf
- Becks G., Eggo M., Burrow G. Organic iodine inhibits deoxyribonucleic acid synthesis and growth in FRTL-5 thyroid cells // Endocrinology. – 1988; 123: 545–51.

14. Furin J., Mitnick C., Shin S. et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2001; 5: 648–55.

15. Ige O., Akinlade K., Rahamon S. et al. Thyroid function in multidrug-resistant tuberculosis patients with or without human immunodeficiency virus (HIV) infection before commencement of MDR-TB drug regimen // *African Health Sci.* – 2016; 16: 596–602.

16. Kosack C., Page A.-L., Van Hulsteijn L. et al. TSH-CHECK-1 Test: Diagnostic Accuracy and Potential Application to Initiating Treatment for Hypothyroidism in Patients on Anti-Tuberculosis Drugs // *PLoS ONE.* – 2012; 7: e33704.

17. Munkner T. Studies on goitre due to para-aminosalicylic acid // *Scand. J. Respir. Dis.* – 1996; 50: 212–26.

18. Nathanson E., Gupta R., Huamani P. et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 2004; 8 (11): 1382–4.

19. Sajid K., Parveen R., Sabih D. et al. Thyroid function in pulmonary tuberculosis // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2006; 16 (10): 633–6.

THYROID FUNCTION IN PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

Professor R. Abdullaev¹, MD; Professor O. Komissarova^{1,3}, MD; E. Chumakova²;

V. Odinets²

¹Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow

²Territorial Clinical Tuberculosis Dispensary, Stavropol

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Patients with new-onset multidrug-resistant tuberculosis treated with ethionamide/protonamide and para-aminosalicylic acid were noted to have manifestations of hypothyroidism, which were especially pronounced after 4 and 5 months of therapy.

Key words: phthisiology, multidrug-resistant tuberculosis, thyroid.