

С. А. Черенько, С. Л. Матвеева

КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ, ФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НЕКОТОРЫМИ ЦИТОКИНАМИ*ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»
Харьковский национальный медицинский университет*

Согласно современным представлениям, туберкулез относится к интерлейкин-зависимым иммунодефицитам, сопровождающимся выраженными изменениями в цитокиновой сети макроорганизма. Клетки моноцитарно-макрофагальной системы активируются щитовидной железой (ЩЖ) прямыми и опосредованными путями, что способствует элиминации возбудителя туберкулеза из организма [5, 12].

Целью исследования было изучение взаимовлияния тиреоидного гомеостаза, цитокинового профиля и клинической тяжести заболевания у больных с деструктивными формами впервые диагностированного туберкулеза легких (ВДТБ).

Объект и методы исследования

43 больным с ВДТБ (мужчин — 28, женщин — 15) в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст — 34,1 года) и 20 здоровым донорам-добровольцам (контрольная группа) проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) эхоструктуры ЩЖ. В системном кровотоке исследованы уровни содержания свободного тироксина (Т4св.), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), антител к тиреоглобулину (АТ ТГ) и тиреопероксидазе (АТ ТПО) параллельно с определением уровня фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α), интерферона-гамма (ИНФ- γ), интерлейкинов: ИЛ-2; ИЛ-6; ИЛ-4. Эхоструктура ЩЖ визуализировалась с помощью диагностического ультразвукового аппарата SSF-240A производства Toshiba Medical Systems. Т4св. и ТТГ, а также АТ ТГ и АТ ТПО определяли иммуноферментативным методом с помощью наборов производства ЗАТ «АЛКОР БИО» (Россия, Санкт-Петербург) на спектрофотометре Tecan Sunrise (Австрия). Уровни цитокинов в сыворотке крови определялись иммуноферментативным методом с помощью наборов ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск). Изучение основных клинико-лабораторных показателей (выраженность интоксикационного и бронхолегочного синдрома, распространенность и характер рентгенологических изменений в легких, а также массивность бактериовыделения) проводилось с помощью балльной оценки. 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. Корреляционная связь между линейными параметрами определялась по показателю Пирсона. Критический уровень значимости (*P*) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

По клиническим формам больные были распределены следующим образом: инфильтративный туберкулез — 37 случаев, казеозная пневмония — 3, диссеминированный туберкулез — 1, фиброзно-кавернозный туберкулез — 2. Деструкции в легких присутствовали у 40 больных (92,92 %). Бактериовыделение было установлено у 41 больного (97,56 %). УЗИ эхоструктуры ЩЖ выявило наличие тиреопатий у 22 больных (51,16 %). Из них у 9 больных установлена гиперплазия ЩЖ 1 степени; у 5 — гиперплазия железы 1–2 степени с признаками аутоиммунного тиреоидита (АИТ) в виде зернистости ее структуры и мозаичности экзогенности; у 6 — гипоплазия железы 1 степени. У 7 больных обнаружены признаки АИТ без изменения объема железы. Обнаруженные изменения эхоструктуры ЩЖ более чем у половины обследованных больных ВДТБ указывают на высокий риск дисфункции этого органа при туберкулезе, так как начальные стадии эутиреоидного увеличения ЩЖ 1–2 степени отождествляются с дисфункцией ЩЖ, негативно влияющей на различные органы и системы [8, 10, 12]. Согласно результатам предварительного скрининга тиреоидной патологии больные были разделены на две группы: группа 1 (больные с нормальной эхоструктурой ЩЖ) и группа 2 (больные с патологической эхоструктурой ЩЖ). При исследовании гормонального профиля у больных с ВДТБ и нормальной структурой ЩЖ выявлены низконормальные значения Т4св. У больных ВДТБ с патологией ЩЖ (группа 2) этот показатель опустился до пограничного значения. При сравнении средних значений свободного тироксина обнаружено достоверное снижение его уровня в группе больных с патологией ЩЖ (табл. 1).

Уровень содержания ТТГ в системном кровотоке в группе больных ВДТБ с нормальной эхоструктурой ЩЖ находился в пределах физиологической нормы. Уровень ТТГ в группе больных ВДТБ с патологией эхоструктуры ЩЖ достоверно повышался по сравнению с группой 1. Последние рекомендации Национальной академии клинической биохимии США предлагают сузить диапазон нормы для уровня ТТГ от 0,4 до 2,5 мМЕ/л [4, 10], так как у 95 % обследованных лиц уровень ТТГ составляет 2,12 мМЕ/мл [7]. «Нормально» высокий уровень ТТГ отражает наиболее раннюю легкую тиреоидную недостаточность [16]. Таким образом, уровень ТТГ в группе 3 можно считать маркером минимальной тиреоидной патологии. Уровни содержания антител к тиреоглобулину с достоверностью повышались в обеих группах больных ВДТБ по сравнению с группой 1 здоровых лиц без достоверной разницы этого показателя между группами 2 и 3. Содержание антител к ТПО выросло более чем в 4 раза в группе больных с ВДТБ и тиреопатиями по сравнению

со здоровыми и больными с ВДТБ и нормальной ЩЖ (табл. 1).

Таблиця 1

Показатели тиреоидного профиля у больных ВДТБ в зависимости от экоструктуры щитовидной железы

Показатель	Группа 1 (здоровые) (n=10)	Группа 2 (ВДТБ) (n=21)	Группа 3 (ВДТБ+ тиреопатия) (n=22)	Коэффициент достоверности
T4св. (пмоль/л)	14,76 ± 0,23	12,24 ± 0,13	10,02 ± 0,16	P _{1,2} < 0,05 P _{1,3} < 0,05 P _{2,3} < 0,05
ТТГ (мкМЕ/мл)	1,39 ± 0,57	1,37 ± 0,18	2,72 ± 1,31	P _{1,2} > 0,05 P _{1,3} < 0,05 P _{2,3} < 0,05
Ат к ТГ (Ед/мл)	7,60 ± 3,82	25,38 ± 4,91	39,32 ± 12,68	P _{1,2} < 0,05 P _{1,3} < 0,05 P _{2,3} > 0,05
Ат к ТПО (Ед/мл)	4,68 ± 1,27	3,24 ± 0,39	19,71 ± 16,07	P _{1,2} > 0,05 P _{1,3} < 0,05 P _{2,3} < 0,05

Таким образом, установлено, что у больных группы 3 по сравнению с больными группы 2 отмечались более низкие значения T4св., повышенный уровень ТТГ, а также повышение уровня АТ ТГ и а АТ ТПО. Изменение тиреоидного профиля у больных с патологической экоструктурой ЩЖ является маркером патологического состояния тиреоидного обмена, приводящего в дальнейшем к прогрессирующему снижению функции ЩЖ [3, 9, 17].

При сравнительной оценке тяжести клинических проявлений установлено более тяжелое течение туберкулезного процесса у лиц с патологическими изменениями экоструктуры ЩЖ. Кроме того, у больных с ВДТБ установлена отрицательная корреляция между уровнем содержания T4св. и тяжестью клинического течения туберкулеза ($r = -0,389$).

При изучении цитокинового профиля в группах больных ВДТБ установлено весьма значительное, по сравнению с контролем, повышение уровней ФНО-α (с $0,53 \pm 0,81$) в группе 1 до $(60,84 \pm 25,01)$ в группе 2 и до $(30,77 \pm 16,77)$ пг/мл в группе 3) и ИЛ-6 (с $2,05 \pm 0,59$) в группе 1 до $(51,87 \pm 33,54)$ в группе 2 и $(51,87 \pm 33,54)$ пг/мл в группе 3). Содержание ИНФ-γ умеренно возросло в сравнении с контролем в группе 2 (с $2,03 \pm 0,81$) до $(3,74 \pm 2,45)$ пг/мл) и снизилось до $(1,22 \pm 0,81)$ пг/мл в группе 3. Уровень ИЛ-2 в сравнении с контролем умеренно повысился (с $0,80 \pm 1,59$) в группе 1 до $(7,08 \pm 1,97)$ в группе 2 и $(4,88 \pm 1,05)$ пг/мл в группе 3. Уровень ИЛ-4 повысился в сравнении с контролем (с $0,001 \pm 0,001$) до $(0,002 \pm 0,003)$ в группе 2 и до $(0,030 \pm 0,027)$ пг/мл в группе 3. При сравнительном изучении цитокинового профиля в группах 2 и 3 больных с ВДТБ у лиц с тиреоидной патологией установлен более низкий уровень значений всех исследуемых цитокинов по сравнению с лицами без тиреоидной патологии (рис. 1).

Уровень ФНО-α значительно вырос в группах ВДТБ (в 120 раз у больных без тиреопатий и в 60 раз у больных с тиреопатиями) по сравнению со здоровыми.

Повышение уровня содержания ФНО-α характерно для больных прогрессирующим туберкулезом и является важным фактором, обеспечивающим специфический клеточный иммунитет, формирование туберкулезной гранулемы, блокирование микобактериальной диссеминации [1, 2]. У больных ВДТБ с нарушенным тиреоидным статусом уровень ФНО-α вдвое ниже значений этого показателя у больных с нормальным тиреоидным статусом (рис.1). Уровень ИНФ-γ оставался в пределах допустимых значений у больных обеих групп. Однако концентрация ИНТ-γ в 2,5 раза была ниже в группе ВДТБ с патологией ЩЖ при сравнении с группой ВДТБ с нормальным тиреоидным статусом. Учитывая, что тироксин является потенциальным индуктором ИНФ-γ [11], более низкие значения уровня T4 у больных в группе 3 предполагают взаимосвязь продукции ИНФ-γ с уровнем тироксина в системном кровотоке у больных ВДТБ.

Содержание ИЛ-2 у больных с ВДТБ легких уменьшалось в 2,5 раза у лиц с патологией ЩЖ по сравнению с ВДТБ с нормальным тиреоидным статусом (рис.1). Уровень ИЛ-4 у больных с ВДТБ без патологии ЩЖ практически не изменился по сравнению с контрольной группой и оказался в 30 раз выше у больных с ВДТБ и тиреопатиями, что является неблагоприятным событием для формирования иммунного ответа на туберкулезную инфекцию. Установлено возрастание уровня ИЛ-6 у больных ВДТБ в группе 2 и его снижение в 2,5 раза у больных с ВДТБ в группе 3, что подтверждает факт повышения сывороточного уровня ИЛ-6 у больных активным туберкулезом [10, 15] как проявления защитной реакции на туберкулезную инфекцию. Нами установлена положительная корреляция между значениями уровня ИЛ-6 и значениями уровня содержания T4св. в обеих группах больных с ВДТБ (соответственно $r = 0,375$; $p < 0,05$ в группе 2 и $r = 0,463$; $p < 0,05$ в группе 3), что согласуется с результатами положительной корреляции между ИЛ-6 и T4 у гипотиреоидных больных [13].

При измерении уровней общего трийодтиронина и тироксина и маркеров иммунного статуса у здоровых

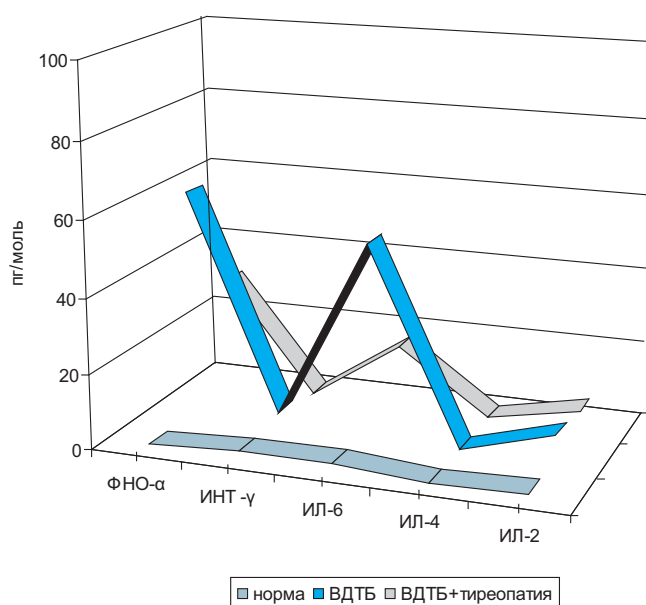


Рис. 1. Цитокиновый профиль больных ВДТБ без и с тиреопатией

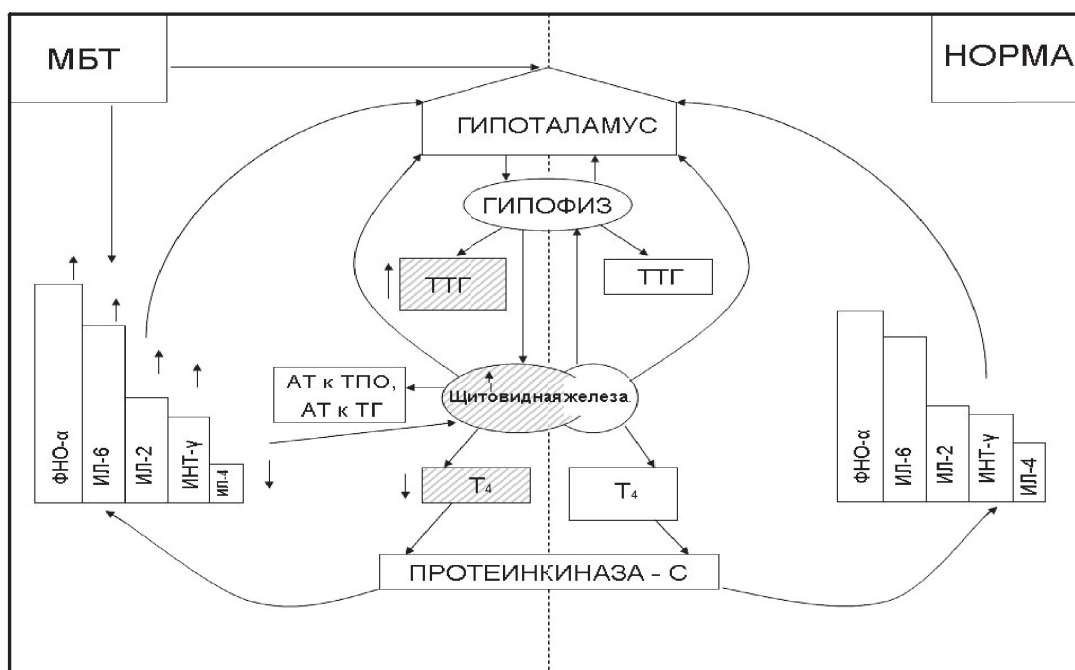


Рис. 2. Схема взаимодействия гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и цитокиновой сети в физиологических условиях и при воздействии МБТ

людей концентрации тиреоидных гормонов ассоциировались с маркерами воспаления, экспрессией ИЛ-6 активированными моноцитами и рецепторами CD+T-лимфоцитов [8]. Эти данные, а также наши результаты доказывают факт регуляции тиреоидными гормонами цитокиновой продукции. В настоящее время ФНО-α и ИЛ-6 рассматриваются как медиаторы низких уровней тиреоидных гормонов [14]. Взаимоотношения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и цитокиновой сети, с нашей точки зрения, можно рассматривать как взаимозависимые системы, участвующие в формировании противотуберкулезного иммунитета (рис. 2). Туберкулезная инфекция, воздействуя на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему, подавляет продукцию тироксина. Ответная воспалительная реакция организма на туберкулез сопровождается ростом уровня цитокинов, особенно ФНО-α и ИЛ-6, и образованием антител к ТПО. Данные антитела оказывают повреждающее действие на щитовидную железу, что приводит к дальнейшему ослаблению продукции тиреоидных гормонов, росту уровня ТТГ и компенсаторному увеличению объема щитовидной железы. В то же время, гормоны щитовидной железы способны оказывать модулирующий эффект на продукцию медиаторов иммунитета — цитокины, возможно, через протеинкиназу-С.

Выводы

1. Изменения экоструктуры щитовидной железы с признаками аутоиммунного тиреоидита и симптомами субклинического (биохимического) гипотиреоза наблюдаются в среднем у 51 % больных с тяжелым течением ВДТБ.
2. Тяжесть клинических проявлений туберкулеза легких отрицательно коррелирует с уровнем Т4св., особенно в группе больных туберкулезом с тиреопатиями.
3. Распространенные деструктивные формы ВДТБ легких сопровождаются значительным повышением

уровней ФНО-α и ИЛ-6, некоторым повышением уровней ИЛ-2, ИНФ-γ и снижением ИЛ-4 в системном кровотоке.

4. Тиреоидная патология у больных с ВДТБ сочетается с более низкими уровнями всех изучаемых цитокинов при сравнении с больными ВДТБ без тиреопатий.

5. Полученные данные отражают тесное взаимовлияние тиреоидного и цитокинового профилей, а также их участие в формировании воспалительного ответа на туберкулезную инфекцию.

6. Результаты исследования являются основанием для проведения своевременного скрининга тиреоидной патологии у ВДТБ для восстановления тиреоидного гомеостаза, цитокинового баланса и улучшения исходов туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петренко, В. І. Роль цитокінів та застосування їх з метою імунореакції у хворих на туберкульоз легень [Текст] / В. І. Петренко, Ю. А. Варченко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція — 2010. — № 2. — С. 78–85.
2. Черенько, С. О. Визначення цитокинового профілю периферичної крові та бронхоальвеолярного лаважу у хворих на туберкульоз та негоспітальну пневмонію із диференційно-діагностичною метою [Текст] / С. О. Черенько, Н. О. Скороходова, О. І. Шпак // Український пульмонологічний журнал. — 2009. — № 23. — С. 24–28.
3. Biondi, B. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction [Text] / B. Biondi, D. S. Cooper // Endocrine Reviews. — 2008. — Vol. 29 (1). — P. 76–131.
4. Brabant, G. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? [Text] / G. Brabant, P. Beck-Peccoz, B. Jarzab et al. // Eur. J. of Endocrinol. — 2006. — Vol. 154. — P. 633–637.
5. Frick, L. R. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumour progression [Text] / L. R. Frick, M. Rapanelli, U. A. Bussman, A. J. Kleche et al. // Biol. Psychiatry. — 2009. — Vol. 65 (11) — P. 935–942.
6. Hamilton, T. E. Thyrotropin levels in a population with no clinical, autoantibody, or ultrasound evidence of thyroid disease; implications for the diagnosis of subclinical hypothyroidism [Text] / T. E. Hamilton, S. Davis, L. Onstad, K. J. Rjpecky // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2002. — V.87 — P. 489–499.
7. Hollowell, J. G. 2002 serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988–1994): National Health and Nutrition

- Examination (NHANES 111) [Text] / J.G. Hollowell, N.W. Staehling, W.D. Flanders et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2002. — Vol. 87 — P. 489–499.
8. *Hodkinson, C. F.* Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55–77 years [Text] / C. F. Hodkinson, E. E. A. Simpson, J. H. Beattie et al. // *J. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 202. — P. 55–63.
 9. *Howlett, D. C.* Sonographic assessment of the thyroid gland — a Pictorial Review [Text] / D. C. Howlett // *Ultrasound.* — 2008. — Vol. 16. — P. 36–42.
 10. *Ladel, C. H.* Lethal tuberculosis in interleukin-6 deficient mutant mice [Text] / C. H. Ladel, C. Blum, A. Dreher et al. // *Infect. Immun.* — 1997. — Vol. 65 — P. 4843–4849.
 11. *Lin, H. Y.* Potentiation by thyroxine of interferon-gamma-induced HLA-DR expression is protein kinase A- and C-dependent [Text] / H. Y. Lin, H. Thacore, F. B. Davies, I. J. Mortino et al. // *J. Interferon Cytokine Res.* — 1996. — Vol. 16 (1). — P. 17–24.
 12. *Mahuad, C.* Impaired immune responses in tuberculosis patients are related to weight loss that coexists with immunoendocrine imbalance [Text] / C. Mahuad, V. Bozza, S. M. Pezzotto, M. L. Bay, H. Besedovsky, A. del Rey, O. Botasso // *Clin. Exp. Immunol.* — 2007. — Vol. 14 (3–4). — P. 193–199.
 13. *Papanas, N.* Post-thyroidectomy thyroxine replacement dose in patients with or without compensated heart failure [Text] / N. Papanas, K. Papatheodorou, B. Papazoglou et al. // *Cytokine.* — 2008. — Vol. 41 (2). — P. 121–126.
 14. *Paterman, H. G.* Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: a pilot study [Text] / H. G. Paterman, A. Jamnitski, W. F. Lems et al. // *J. Rheumatology.* — 2010 [electronic resource] — available regime: // <http://www.jrheum.org/content/early/2010/12/jrheum.100488>
 15. *Verbon, A.* Serum concentration of cytokines in patients with active tuberculosis (TB) and after treatment [Text] / A. Verbon, N. Suffermans, S. J. H. Van Deventer, T. Van Der Poll // *Clin. Exp. Immunol.* — 1999. — Vol. 115. — P. 110–113.
 16. *Waise, A.* The upper limit of the reference range for thyroid-stimulating hormones should not be confused with a cut-off to define subclinical hypothyroidism [Text] / A. Waise, H. C. Price / *Ann. Clin. Biochemistry.* — 2009 — Vol. 46. — P. 93–98.
 17. *Zosin, I.* The Importance of Screening of Thyroid Dysfunctions [Text] / I. Zosin // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* — 2009. — Т. 19, № 1. — С. 33–45.

КОРЕЛЯЦІЯ МІЖ КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ, ФУНКЦІЄЮ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ДЕЯКИМИ ЦИТОКИНАМИ

С. О. Черенько, С. Л. Матвеева

Резюме

У 43 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та 10 здорових волонтерів проведено ультразвукове дослідження ехоструктури щитовидної залози та визначено рівні утримання в системній кровотечі вільного тироксину, тиреотропного гормону гіпофізу, антитіл до тиреоглобуліну, тиреопероксидази та фактору некрозу пухлин-альфа, інтерферону-гамма, інтерлейкінів-2; -6; -4. Більш ніж у половини хворих на туберкульоз виявлені зміни ехоструктури щитовидної залози, зниження рівня утримання вільного тироксину, підвищення рівня тиреотропного гормону гіпофізу, фактору некрозу пухлин-альфа та інтерлейкіну-6. Встановлена негативна кореляція між рівнями тироксину та клінічною вагою туберкульозу, а також позитивна кореляція між тироксином та інтерлейкіном-6.

CORRELATION BETWEEN CLINICAL COURSE OF PULMONARY TUBERCULOSIS, THYROID GLAND FUNCTION AND SOME CYTOKINES

S. O. Cherenko, S. L. Matvuyeva

Summary

In 43 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis and 10 healthy volunteers we performed ultrasound examination of thyroid gland and measured serum concentration of free thyroxine, thyrotropic hormone, thyreoglobulin antibodies and thyroid peroxidase, as well as tumor necrosis factor, interferon-gamma and interleukines-2, -6, and -4. The abnormalities of thyroid gland echostructure, associated with decreased level of thyroxine, increased thyrotropic hormone and significantly increased concentrations of tumor necrosis factor and interleukin-6 were observed in more than one half of tuberculosis patients. Negative correlation between thyroxine level and severity grade of clinical course of tuberculosis and positive correlation between thyroxine level and interleukine-6 concentration were established.