

# РОЛЬ ПРЕМОРБИДНОГО ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА В ФОРМИРОВАНИИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И ИСХОДОВ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Матвеева С. Л.

*Харьковский национальный медицинский университет*

Многие исследователи наблюдали дисфункцию щитовидной железы у больных туберкулезом. Принимая во внимание возможность модулирующего влияния тиреоидных гормонов на формирование иммунитета и развития воспаления [1–3], можно полагать, что фоновое состояние щитовидной железы отражается на клинических характеристиках и эффективности лечения. Туберкулез, согласно современным представлениям, относится к интерлейкинзависимым иммунодефицитам, сопровождающимся выраженными изменениями в цитокиновой сети макроорганизма [4, 5]. Форма специфического иммунного ответа контролируется цитокинами, образующимися в ходе воспалительной реакции организма на туберку-

лезную инфекцию. Модулируя ключевые защитные реакции, цитокины регулируют взаимодействие между иммунной и эндокринной системами. Известно, что щитовидная железа прямыми и опосредованными путями (возможно через протеинкиназу-С) активизирует клетки моноцитарно-макрофагальной системы, способствуя элиминации возбудителя туберкулеза из организма [3, 6].

Целью настоящего исследования является изучение взаимовлияния тиреоидного гомеостаза, показателей клеточно-опосредованного иммунитета и клинической тяжести заболевания у больных деструктивными формами впервые диагностированного туберкулеза легких.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 43 больных впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБ), лечившихся в стационаре Харьковского противотуберкулезного диспансера № 1 в 2010 году. Среди них мужчин — 28, женщин — 15 (возраст от 18 до 60 лет).

Всем больным до начала лечения проведено ультразвуковое исследование эхо-

структуры щитовидной железы с помощью диагностического ультразвукового аппарата SSF-240A производства Toshiba Medical Systems. В системном кровотоке исследованы уровни содержания свободного тироксина ( $T_4$  св.), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО) параллельно с определением сывороточных уровней CD4 и CD8

и цитокина, наиболее активно участвующего в формировании провоспалительной реакции на туберкулезную инфекцию — интерлейкина-6 (ИЛ-6).

Свободный  $T_4$  и ТТГ, а также антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе определялись иммуноферментативным методом с помощью наборов «Тироид ИФА-свободный  $T_4$ », «Тироид ИФА-ТТГ-1», «Тироид ИФА-атТГ-1» и «Тироид ИФА-атТПО» производства ЗАТ «АЛКОР БИО» (Россия) на спектрофотометре Tecan Sunrise (Австрия). Интерлейкин-6 в сыворотке крови определялся иммуноферментативным методом с помощью набора ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

Изучение основных клинических пока-

зателей, распространенности и характера рентгенологических изменений в легких, а также массивности бактериовыделения проводилась с помощью критериев разработанной нами балльной оценки клинической тяжести туберкулезного процесса [7].

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 — три; диссеминированный туберкулез — один; фиброзно-кавернозный туберкулез — два случая. Деструкции в легких присутствовали у 40 (92,92 %) больных. Бактериовыделение было установлено у 41 больного (97,56 %).

Ультразвуковое исследование экоструктуры щитовидной железы выявило наличие тиреопатий у 22 больных (51,16 %). Из них у девяти больных установлена гиперплазия щитовидной железы 1 степени; у пятерых — гиперплазия железы 1–2 степени с признаками аутоиммунного тиреоидита в виде зернистости ее структуры и мозаичности эхогенности; у шестерых — гипоплазия железы 1 степени. У семерых больных обнаружены признаки аутоиммунного тиреоидита без изменения объема железы. Обнаруженные изменения экоструктуры щитовидной железы более чем у половины обследованных больных туберкулезом указывают на высокий риск дисфункции этого органа при туберкулезе. Как известно, даже начальные стадии эутиреоидного увеличения щитовидной железы 1–2 степени отождествляются с дисфункцией щитовидной железы, что, в свою очередь, негативно влияет на различные органы и системы [8–13].

В соответствии с результатами предварительного скрининга тиреоидной патологии с помощью ультразвукового исследования больные были разделены на две группы: группу 1 (больные с ВДТБ с нормальной экоструктурой щитовидной железы) и группу 2, которую составили больные с ВДТБ в сочетании с патологией щитовидной железы (ПЩЖ). Распределение больных по полу и возрасту было эквивалентным в обеих группах.

При исследовании гормонального профиля у большинства больных туберкулезом с нормальной структурой щитовидной железы (группа 1) выявлены низконормальные значения свободного  $T_4$  ( $12,24 \pm 0,13$  пмоль/мл). У больных туберкулезом с патологией щитовидной железы (группа 2) этот показатель опустился в среднем 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 (табл. 1).

Уровень ТТГ в системном кровотоке в группе больных с нормальной экоструктурой щитовидной железы находился в пределах физиологической нормы ( $1,37 \pm 0,16$  мМЕ/мл). В группе больных с патологией экоструктуры щитовидной

## Показатели тиреоидного профиля у больных впервые диагностированного туберкулеза легких в зависимости от экоструктуры щитовидной железы

Показатель	Группа 1 (n = 21)	Группа 2 (n = 22)	Изменение, %	P
T <sub>4</sub> св., пмоль/л	12,24 ± 0,13	10,02 ± 0,16	-33,3	< 0,05
ТТГ, мМЕ/мл	1,37 ± 0,18	2,72 ± 1,31	+ 200,00	< 0,05
Ат к ТГ, ед./мл	25,38 ± 4,91	39,32 ± 12,68	+ 156,00	< 0,05
Ат к ТПО, ед./мл	3,24 ± 0,39	19,71 ± 16,07	+ 66,66	< 0,05

железы этот показатель был достоверно выше по сравнению с группой 1 (2,72 ± 1,31 МЕ/мл) (табл. 1).

Следует отметить, что в современной тиреологии ведется дискуссия о нормах тиреотропного гормона. Причем, основные обсуждения связаны с верхней границей нормы ТТГ [1]. Последние рекомендации Национальной академии клинической биохимии США предлагают сузить диапазон нормы для уровня ТТГ от 0,4 до 2,5 мМЕ/л [14]. Основанием для этого послужили результаты исследования NHANES-111, которые показали, что при обследовании 13 344 лиц йодообеспеченного района не более, чем у 5% уровень ТТГ превышает 2,5 мМЕ/л [14]. В европейском исследовании SHIP уровень ТТГ также составил 2,12 мМЕ/мл у 95% из 1488 обследованных лиц [15]. По данным Викгемского исследования, в группе лиц с уровнем ТТГ, превышающим 2 мЕД/мл [1, 16, 17] чаще диагностируется манифестный гипотиреоз. Таким образом, «нормально» высокий уровень ТТГ отражает наиболее раннюю по срокам возникновения и наиболее легкую по степени тяжести тиреоидную недостаточность [18]. Принимая во внимание эти данные, уровень ТТГ в группе 2 в нашем исследовании можно считать маркером минимальной тиреоидной патологии, которая присутствует у больных туберкулезом с измененной экоструктурой щитовидной железы.

Содержание антител к тиреоглобулину, также как и к тиреопероксидазе, не превышало нормальных допустимых значений в обеих группах, однако оба показателя статистически значимо повышались в группе

больных с патологией щитовидной железы по сравнению с группой 1. Содержание антител к ТГ составило 25,38 ± 4,91 ед./мл в группе больных с нормальной экоструктурой щитовидной железы. Это показатель повысился до 39,32 ± 16,68 ед./мл в группе больных с патологическими изменениями экоструктуры щитовидной железы. Концентрация антител к ТПО составила 3,24 ± 0,39 ед./мл у больных с неизменной структурой железы и повысилась до 19,71 ± 16,07 ед./мл у больных с патологической структурой железы.

Таким образом, установлено, что у больных ВДТБ с патологическими изменениями экоструктуры щитовидной железы, по сравнению с больными ВДТБ без изменений структуры железы, отмечались более низкие значения свободного T<sub>4</sub>, повышенный уровень ТТГ, а также повышение уровня антител, как к тиреоглобулину, так и тиреопероксидазе. Полученные данные указывают на изменение тиреоидного профиля у больных с патологической экоструктурой щитовидной железы в сторону формирования субклинического гипотиреоза (уровень ТТГ выше 2,5 МЕ/мл) с признаками аутоиммунного тиреоидита (возрастание уровня антител к ТГ и ТПО). Минимальная дисфункция щитовидной железы у данной группы больных не является адаптационным процессом, а представляет собой патологическое состояние тиреоидного обмена, приводящее в дальнейшем к прогрессирующему снижению функциональной активности железы [8, 10, 19].

При сравнительной оценке тяжести клинических проявлений ВДТБ установлено более тяжелое течение туберкулезного процес-

## Балльная оценка тяжести клинического течения впервые диагностированного туберкулеза легких в зависимости от присутствия тиреоидной патологии

Клинический критерий	Группа 1 (n = 23)	Группа 2 (n = 27)	P
Рентгенологическая картина	2,09 ± 0,83	5,97 ± 0,76	< 0,05
Бронхолегочный синдром	7,29 ± 1,53	7,59 ± 1,95	> 0,05
Интоксикация	2,89 ± 0,95	5,58 ± 1,03	< 0,05
Массивность бактериовыделения	2,99 ± 0,34	3,27 ± 1,76	> 0,05
Суммарная оценка тяжести клинических проявлений	16,62 ± 3,36	22,27 ± 4,61	< 0,05

## Оценка эффективности лечения больных впервые диагностированным туберкулезом легких в конце интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии

Группа больных	Исчезновение клинических симптомов		Прекращение бактериовыделения			
	Количество больных		Срок, мес.	Количество больных		Срок, мес.
	Абс.	%		Абс.	%	
Группа 1 (n = 23)	19	79,16	1,71 ± 0,08	18	75,00	2,58 ± 0,08
Группа 2 (n = 27)	18	66,66	2,20 ± 0,14*	17	63,37	3,11 ± 0,15*

Примечание. \* — статистически значимое межгрупповое различие ( $P < 0,05$ ).

са у лиц с патологическими изменениями экоструктуры щитовидной железы, в основном за счет большей выраженности синдрома интоксикации и распространенности легочного поражения (табл. 2).

В интенсивную фазу противотуберкулезной химиотерапии все больные получали стандартную противотуберкулезную пятикомпонентную химиотерапию (120 доз) по категории 1 с включением в схему лечения комплекса витаминов группы В (Нейровитан по одной таблетке 3 раза в день) для нивелирования побочного нейротоксического эффекта изониазида. При получении положительного мазка мокроты после проведения этого курса интенсивная фаза продлевалась.

Сравнительный анализ эффективности лечения больных с ВДТБ (табл. 3) показал, что патология щитовидной железы неблагоприятно влияет на исходы лечения. 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 две недели 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% меньше, чем в группе без патологии щитовидной железы. Средний срок прекращения бактериовыделения был на 2 недели больше в группе исследования, чем в группе сравнения.

В группе без тиреоидной патологии заживление деструкций в конце фазы интенсивной химиотерапии наступило у девяти больных, что на 14,44% больше чем в группе с патологией щитовидной железы, в которой к концу фазы интенсивной терапии деструкции зажили у шестерых больных. Средний срок заживления деструкций в группе исследования был также почти на 2 недели больше в сравнении с контрольной группой (табл. 4).

Кроме того, у больных с тяжелыми де-

## Сроки заживления деструкций у больных впервые диагностированным туберкулезом легких в зависимости от присутствия тиреопатии

Группа больных	Заживление деструкций		
	Количество больных		Срок, мес.
	Абс.	%	
Группа 1 (n = 23)	9	37,50	3,81 ± 0,44
Группа 2 (n = 27)	6	23,06	4,24 ± 0,20*

Примечание. Как в табл. 3.

## Показатели Т-клеточного иммунитета у больных впервые диагностированным туберкулезом легких

Группа больных	CD4	CD8	Индекс CD4/CD8	ИЛ-6
Группа 1 (n = 21)	33,03 ± 4,80	19,43 ± 3,49	1,79 ± 0,40	16,98 ± 11,81
Группа 2 (n = 22)	30,23 ± 7,05 p < 0,05	22,97 ± 3,05 p < 0,05	1,32 ± 0,21 p < 0,05	51,87 ± 33,54 p < 0,05

структивными формами ВДТБ установлена отрицательная корреляция между уровнем свободного  $T_4$  и тяжестью клинического течения туберкулеза ( $r = -0,389$ ).

При изучении показателей Т-клеточного иммунитета установлено достоверное снижение содержания в крови CD4 и повышение содержания CD8 в группе больных ВДТБ с патологией щитовидной железы по сравнению с больными ВДТБ с неизменным тиреоидным статусом, а также значительное повышение уровня ИЛ-6 при наличии тиреоидной патологии (табл. 5).

Полученные данные подтверждают факт повышения сывороточного уровня ИЛ-6 у большинства больных активным туберкулезом [20], что является защитной реакцией на туберкулезную инфекцию.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют изменение показателей клеточно-опосредованного иммунитета у больных деструктивными формами туберкулеза легких, что проявляется снижением содержания в крови CD4, повышением содержания CD8 со снижением индекса CD4/CD8, а также значительным повышением уровня ИЛ-6 с более выраженными отклонениями этих показателей в груп-

пе больных туберкулезом с тиреоидной патологией. Установленные изменения являются проявлением формирования иммунного ответа на туберкулезную инфекцию и носят, таким образом, протекторный характер. У лиц с тиреопатиями и более низким уровнем  $T_4$  в сыворотке крови отмечаются более низкие значения индекса CD4/CD8 и уровня ИЛ-6. В то же время нами установлена положительная корреляция между содержанием  $T_4$  и клинической тяжестью течения ВДТБ, более выраженная у больных с тиреопатиями.

Кроме того, установлена положительная корреляция между значениями ИЛ-6 и содержанием свободного  $T_4$  в обеих группах больных с ВДТБ ( $r = 0,375$  в группе 1 и  $r = 0,463$  в группе 2), более выраженная в группе больных туберкулезом с патологией щитовидной железы. Эти данные согласуются с положительной корреляцией между ИЛ-6 и  $T_4$  у гипотиреоидных больных с сердечной недостаточностью при проведении им заместительной терапии L-тироксинном [21].

Провоспалительный цитокин макрофагального происхождения ИЛ-6 синтезируется фагоцитами, фибробластами, Т-лимфо-

цитами 1 и 2 типов и эндотелиоцитами [22]. В ряде исследований показано, что ИЛ-6 стимулирует внутриклеточный рост микобактерий в моноцитах [23, 24], тем не менее, было доказано, что ИЛ-6 является ключевым фактором в формировании резистентности к туберкулезу [25]. Заражение туберкулезом мутированных мышей с дефицитом ИЛ-6 приводило к их летальности [26]. Таким образом, у больных туберкулезом возрастание уровня ИЛ-6 рассматривается как защитная реакция.

При измерении уровней общего Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>, и маркеров иммунного статуса у здоровых людей концентрации тиреоидных гормонов ассоциировались с маркерами воспаления, экспрессией ИЛ-6 активированными моноцитами и рецепторами CD<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [27]. Эти данные, а также наши результаты, полученные при обследовании больных туберкулезом, доказывают факт регуляции тиреоидными гормонами цитокиновой продукции.

Анализируя полученные результаты, нельзя также пренебрегать данными, указывающими на обратную связь — активацию некоторыми цитокинами тиреоидных клеток. Установлено, что назначение ИЛ-6 людям и экспериментальным животным вызывает изменение функции щитовидной железы, которое напоминает эутиреоидный синдром со снижением уровней ТТГ и Т<sub>3</sub> в течение 4 часов после назначения [28, 29]. ИЛ-6 также снижает ТТГ-стимулированную экспрессию мРНК пероксидазы и секрецию тиреоидного гормона *in vitro* [30]. ИЛ-6 рассматривается как медиатор низких уровней тиреоидных гормонов. Таким образом, нельзя исключить и возможность обратного влияния повышенного уровня ИЛ-6

у больных туберкулезом на их тиреоидный статус.

Туберкулезная интоксикация, воздействуя на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему, угнетает продукцию тиреоидного гормона. В то же время резко возросший в ответ на туберкулезную инфекцию уровень цитокинов, особенно ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, оказывает непосредственное влияние на щитовидную железу, вызывая образование антител к ТПО и ТГ. Данные антитела оказывают повреждающее действие на щитовидную железу [2], что приводит к дальнейшему ослаблению образования тиреоидных гормонов, росту уровня ТТГ и компенсаторному увеличению объема железы (или же ее гипоплазии). В тот же время, гормоны щитовидной железы способны оказывать модулирующий эффект на продукцию медиаторов иммунитета — цитокины, возможно через протеинкиназу-С [2].

Учитывая, что более чем у половины обследованных больных туберкулезом нами выявлена тиреоидная патология в виде нарушения экоструктуры щитовидной железы, низкого уровня Т<sub>4</sub> и повышенного содержания в системном кровотоке ТТГ, обращаем внимание на необходимость скрининга функционального состояния щитовидной железы у данного контингента, так как минимальная тиреоидная дисфункция при дальнейшем прогрессировании приводит к тяжелым нарушениям функционирования различных органов и систем [19, 31]. Кроме того, обнаруженные нами корреляции между уровнями тиреоидного гормона, интерлейкина-6 и клинической тяжестью туберкулеза диктуют необходимость своевременной коррекции дисфункции щитовидной железы для восстановления баланса цитокинов и улучшения исходов ВДТБ.

## ВЫВОДЫ

1. У 51,16% больных с тяжелым течением впервые диагностированного туберкулеза легких установлено нарушение тиреоидного статуса, проявляющееся изменением экоструктуры щитовидной железы с признаками аутоиммунного тиреоидита и симптомами

субклинического (биохимического) гипотиреоза.

2. Тиреоидная патология у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких сочетается с более низкими показателями клеточного им-

- мунитета: CD4, індекса CD4/CD8, уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 в системном кровотоке по сравнению с больными без тиреопатий.
3. Тяжесть клинических проявлений туберкулеза легких отрицательно коррелирует с уровнем содержания свободного тироксина в системном кровотоке, особенно в группе больных туберкулезом с тиреопатиями.
  4. Эффективность противотуберкулезной химиотерапии снижается у больных туберкулезом с тиреопатиями.
  5. Полученные данные отражают тесное взаимовлияние тиреоидного статуса и реакций клеточно-опосредованного иммунитета, а также их участие в формировании воспалительного ответа на туберкулезную инфекцию.
  6. Установленная закономерность обосновывает необходимость своевременного скрининга тиреоидной патологии у больных деструктивными формами туберкулеза легких для восстановления тиреоидного гомеостаза и реакций клеточно-опосредованного иммунитета.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? [Text] / G. Brabant, P. Beck-Peccoz, B. Jarzab [et al.] // *Europ. J. Endocrinol.* — 2006 — Vol. 154. — P. 633–637.
2. *De Groot, L.* The causes of autoimmune thyroiditis (Hashimoto disease) [Text] / L. De Groot, J. Quintans // *Endocrinol. Rev.* — 1989. — Vol. 10 — P. 537–562.
3. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumour progression [Text] / L. R. Frick, M. Rapanelli, U. A. Bussman [et al.] // *Biol. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 65 (11) — P. 935–942.
4. *Петренко, В. І.* Роль цитокінів та застосування їх з метою імунорекції у хворих на туберкульоз легень [Текст] / В. І. Петренко, Ю. А. Варченко // *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція.* — 2010. — № 2. — С. 78–85.
5. *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 // *Укр. пульмонол. журн.* — 2009. — № 23. — С. 24–28.
6. Impaired immune responses in tuberculosis patients are related to weight loss that coexists with immunoendocrine imbalance [Text] / C. Mahuad, V. Bozza, S. M. Pezzotto [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* — 2007. — Vol. 14 (3–4). — P. 193–199.
7. *Матвеева, С. Л.* Клиническая характеристика и исходы химиотерапии у лиц с патологией щитовидной железы [Текст] / С. Л. Матвеева // *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція.* — 2011. — № 2 (05). — С. 35–44.
8. Thyrotropin levels in a population with no 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. — Vol. 87. — P. 489–499.
9. Subclinical thyroid dysfunctions: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists. The American Thyroid Association and Endocrine Society [Text] / H. Gharib, R. M. Turtle, H. L. Baskin [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2005 — Vol. 90 (1) — P. 581–585.
10. *Howlett, D. C.* Sonographic assessment of the thyroid gland — a Pictorial Review [Text] / D. C. Howlett // *Ultrasound.* — 2008. — Vol. 16. — P. 36–42.
11. Thyroid hormone analogues potentiate the interferon-gamma by two mechanisms [Text] / H. Y. Lin, H. Thacore, F. B. Davies [et al.] // *J. Cell. Physiol.* — 1996. — Vol. 167 (2). — P. 269–276.
12. 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 [et al.] // *J. Interferon Cytokine Res.* — 1996. — Vol. 16 (1). — P. 17–24.
13. Improvement of thyroid function in hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6 months of adalimumab treatment: a pilot study [Text] / H. G. Paterman, A. Jannitski, W. F. Lems [et al.] // *J. Rheumatology.* — 2010. — Vol. 12.
14. 2002 serum TSH, T<sub>4</sub> 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.
15. *Нумганова, Л. Б.* О референтных значениях тиреотропного гормона [Текст] / Л. Б. Нумганова, Т. Р. Чжен, Р. Б. Абдазова // *Міжнар. ендокринол. журн.* — 2009. — Т. 23, № 5. — С. 141–144.
16. *Zophel, K.* Should we really determine a reference population for the definition of thyroid-stimulating hormone reference interval? [Text] / K. Zophel, G. Wunderlich, J. Kozerke // *Clin. Chemistry.* — 2006. — Vol. 52. — P. 329–330.

17. Zosin, I. The Importance of Screening of Thyroid Dysfunctions [Text] / I. Zosin // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2009. — Т. 19, № 1. — С. 33–45.
18. Waise, A. The upper limit of the reference range for thyroid-stimulating hormone should not be confused with a cut-off to define subclinical hypothyroidism [Text] / Waise A., Price H. C. // Ann. Clin. Biochemistry. — 2009. — Vol. 46. — P. 93–98.
19. Biondi, B. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction [Text] / B. Biondi, D. S. Cooper // Endocrin. Rev. — 2008 — Vol. 29 (1). — P. 76–131.
20. 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.
21. Post-thyroidectomy thyroxine replacement dose in patients with or without compensated heart failure [Text] / N. Papanas, K. Papatheodorou, B. Papatzoglou [et al.] // Cytokine. — 2008. — Vol. 41 (2). — P. 121–126.
22. Van Snick, J. Interleukin 6; an overview [Text] / J. Van Snick // Ann. Rev. Immunol. — 1990. — Vol. 8. — P. 253–278.
23. Shiratsuchi, H. Bidirectional effects of cytokines on the growth of *M. avium* within human monocytes [Text] / H. Shiratsuchi, J. L. Johnson, J. J. Ellner // J. Immunol. — 1991. — Vol. 146. — P. 3165–3170.
24. Vallis, R. S. Cytokines and tuberculosis [Text] / R. S. Vallis, J. J. Ellner // J. Leuk. Biol. — 1994. — Vol. 55. — P. 676–681.
25. 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.
26. Reinfenber, K. Lethal tuberculosis in interleukin-6-deficient mice [Text] / K. Reinfenber, M. Kopf, S. H. Kaufmann // Infect. Immun. — 1997. — Vol. 65. — P. 4843–4849.
27. 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.
28. Effects of acute and chronic interleukin-6 administration on thyroid hormone metabolism in humans [Text] / J. M. Stouthard, T. Van der Poll, E. Endert [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 1994. — Vol. 79. — P. 1342–1346.
29. Tumour necrosis factor: a putative mediator of the sick euthyroid syndrome in man [Text] / T. Van der Poll, J. A. Romijn, W. M. Wiersinga [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 1990. — Vol. 71. — P. 1567–1572.
30. Interleukin-6 inhibits human thyroid peroxidase gene expression [Text] / T. Tominaga, S. Yamashita, Y. Nagayama [et al.] // Acta Endocrinol. — 1991. — Vol. 124. — P. 290–294.
31. Wilson, G. R. Subclinical thyroid disease [Text] / G. R. Wilson, P. W. J. Curry // Am. Fam. Physician. — 2005. — Vol. 72 (8). — P. 1517–1524.

## РОЛЬ ПРЕМОРБІДНОГО ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ У ФОРМУВАННІ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ТА НАСЛІДКІВ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Матвеева С. Л.

*Харківський національний медичний університет*

Вивчено показники тиреоїдного статусу та клітинного імунітету у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБ). Проведено порівняльний аналіз ефективності протитуберкульозної хіміотерапії у осіб з патологією щитовидної залози та осіб з незмінним тиреоїдним статусом. У 51% хворих встановлено змінення ехоструктури щитовидної залози. При ВДТБ у поєднанні зі зміненою ехоструктурою щитовидної залози знайдено зниження рівня вільного тироксину та підвищення рівня ТТГ у порівнянні з групою хворих на ВДТБ без тиреопатій. Рівень інтерлейкіна-6 у хворих з ВДТБ, поєднаним з патологією щитовидної залози, достовірно нижчий ніж у хворих без тиреопатій. Ефективність хіміотерапії у хворих на туберкульоз без тиреопатій більша ніж у хворих на туберкульоз з тиреопатіями. Зроблено висновок про необхідність скринингу тиреоїдного статусу щодо виявлення прихованих порушень функціональної активності щитовидної залози у цілях їх корекції, відновлення цитокинової рівноваги та поліпшення ефективності протитуберкульозної хіміотерапії.

**К л ю ч о в і с л о в а:** туберкульоз легень, щитовидна залоза, клітинний імунітет, наслідки протитуберкульозної хіміотерапії.

## РОЛЬ ПРЕМОРБИДНОГО ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА В ФОРМИРОВАНИИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И ИСХОДОВ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Матвеева С. Л.

*Харьковский национальный медицинский университет*

Изучены показатели тиреоидного статуса и клеточного иммунитета у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБ). Проведен сравнительный анализ эффективности противотуберкулезной химиотерапии у лиц с патологией щитовидной железы и лиц с неизменным тиреоидным статусом. У 51 % больных выявлено изменение экоструктуры щитовидной железы. При ВДТБ, сочетавшемся с измененной экоструктурой щитовидной железы, отмечено снижение уровня свободного тироксина и повышение уровня ТТГ по сравнению с группой ВДТБ без тиреопатий. Уровень интерлейкина-6 у больных ВДТБ при патологии щитовидной железы достоверно ниже, чем у больных туберкулезом без тиреопатии. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом без тиреопатий выше, чем у больных туберкулезом с тиреопатиями. Делается вывод о необходимости скрининга тиреоидного статуса для выявления скрытых нарушений функциональной активности щитовидной железы у больных ВДТБ с целью их коррекции, восстановления цитокинового равновесия и повышения эффективности противотуберкулезной химиотерапии.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** туберкулез легких, щитовидная железа, клеточный иммунитет, эффективность противотуберкулезной химиотерапии.