

## Влияние селена на функцию щитовидной железы и эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2017;5(5):246-249. doi: 10.22141/2312-413x.5.5.2017.121639

**Резюме.** У 40 больных туберкулезом легких и сахарным диабетом проведено ультразвуковое исследование эхоструктуры щитовидной железы и в сыворотке крови иммуноферментным методом определены уровни содержания свободного тироксина, тиреотропного гормона гипофиза, антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе и уровень селена до начала и в конце интенсивной фазы химиотерапии в зависимости от назначения селенита натрия. Эффективность противотуберкулезной химиотерапии оценивалась по общепринятым клиническим, бактериологическим и рентгенологическим критериям. Аутоиммунный тиреоидит с явлениями субклинического гипотиреоза диагностирован у всех обследованных лиц. Применение селенита натрия на протяжении фазы интенсивной химиотерапии восстанавливало функцию щитовидной железы. Темпы исчезновения симптомов интоксикации, абацциллирования мокроты и заживления деструкций в конце фазы интенсивной химиотерапии достоверно выше в группе больных с назначением селенита натрия.

**Ключевые слова:** туберкулез легких; сахарный диабет; аутоиммунный тиреоидит

### Введение

Сахарный диабет (СД) является 5–11-кратным фактором риска заболевания туберкулезом [1], предиктором неблагоприятного исхода противотуберкулезной химиотерапии [7, 9], а также фактором 5-кратного риска смерти больного от туберкулеза [10]. Заболевания щитовидной железы встречаются у больных сахарным диабетом в 11–30 % случаев, в основном при диабете 1-го типа, преимущественно у женщин [12, 13]. Самыми распространенными среди них являются аутоиммунные заболевания (тиреоидит Хашимото и болезнь Грейвса) [14, 15]. Взаимоотношения между расстройствами функции щитовидной железы и сахарным диабетом характеризуются комплексом взаимозависимых реакций. Резистентность к инсулину может увеличить частоту узлообразования в щитовидной железе. Тиреоидная дисфункция может ухудшать течение диабета и вызывать прогрессирование его сосудистых осложнений, таких как нефропатия и ретинопатия [13]. Па-

тология щитовидной железы также может ухудшить течение туберкулеза и исходы противотуберкулезной химиотерапии [4, 5], что связано с супрессивным влиянием дефицита тиреоидных гормонов на напряженность Т-клеточного иммунитета [2, 3]. В то же время результаты исследований последних лет показывают, что одним из причинных факторов возникновения и прогрессирования аутоиммунных заболеваний щитовидной железы является селенодефицит [9]. Поэтому любые усилия в исследовании влияния селена на функцию щитовидной железы и иммунитет у больных туберкулезом с сахарным диабетом и патологией щитовидной железы являются актуальными.

**Целью исследования** является изучение влияния селенита натрия на функциональное состояние щитовидной железы и эффективность противотуберкулезной химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом.

## Материалы и методы

Работа проведена в рамках научно-исследовательской темы «Изучение механизмов и определение маркеров благоприятного и неблагоприятного течения туберкулеза» (№ 0113U 002283). В исследование включено 40 больных деструктивным туберкулезом легких (ТБ) с сопутствующим сахарным диабетом (СД) и структурной патологией щитовидной железы (ПЩЖ), лечившихся в стационаре областного противотуберкулезного диспансера № 1 г. Харькова. Эти пациенты с патологией щитовидной железы отобраны методом случайной выборки среди больных туберкулезом и сахарным диабетом с помощью диагностического ультразвукового аппарата SSF-240A производства Toshiba Medical Systems в режиме реального времени с использованием линейного датчика с частотой 7,5 МГц. При изучении акустической плотности отмечено превалирование ее гипоэхогенного варианта с множественными участками изогенности и гиперэхогенности, что создавало впечатление картины аутоиммунного тиреоидита (АИТ). У 14 пациентов при этом не отмечалось изменения объема щитовидной железы; у 6 пациентов структурные признаки аутоиммунного тиреоидита сочетались с ее гипоплазией (атрофический вариант), у 15 отмечалась гиперплазия щитовидной железы I и II степени, у 5 диффузное увеличение сопровождалось наличием узлов (смешанный зоб). Средний возраст больных составил 35,56 года, среди них преобладали женщины. У всех пациентов диагностирован инфильтративный деструктивный туберкулез легких и сахарный диабет I или II типа с вторичной инсулиновой зависимостью. Пациенты были разделены на 2 эквивалентные (по возрасту, полу и типу сахарного диабета) группы: наблюдения (ТБ + СД + ПЩЖ + Se) и сравнения (ТБ + СД + ПЩЖ). Всем больным проводилась противотуберкулезная химиотерапия по унифицированному протоколу. Группа наблюдения отличалась тем, что в течение интенсивной фазы лечения (2 месяца) к стандартной терапии был присоединен селенит натрия по 200 мкг в сутки перорально. Всем больным до начала лечения и через 2 месяца (в конце фазы интенсивной терапии) иммуноферментным методом с

помощью наборов производства ЗАТ «АЛКОР БИО» на спектрофотометре Tecan Sunrise (Австрия) определены уровни содержания свободного тироксина ( $T_4$  св.) в сыворотке крови, тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО), а также уровень содержания селена (Se) в лаборатории «Synovo» (Германия) на анализаторе Perkin Elmer Zeeman AAS 4110. Эффективность противотуберкулезной химиотерапии оценивалась по общепринятым клиническим, бактериологическим и рентгенологическим критериям.

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 обсуждение

Результаты исследования гормонального профиля обеих групп представлены в табл. 1.

В обеих группах больных туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом и тиреопатиями до начала лечения отмечаются низко-нормальные значения свободного тироксина. При этом у данных пациентов также зарегистрированы патологически высокие исходные уровни тиреотропного гормона гипофиза (табл. 1). Данные изменения указывают на наличие субклинического гипотиреоза при туберкулезе с сопутствующим сахарным диабетом и структурными нарушениями щитовидной железы по типу аутоиммунного тиреоидита. Не наблюдалось отклонений от нормы в исходном уровне антител к тиреоглобулину в обеих группах. Однако был зарегистрирован высокий уровень антител к тиреопероксидазе в группах больных туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом и тиреопатиями до начала лечения. Таким образом, выявленные изменения соответствуют аутоиммунному тиреоидиту у данных больных не только на основании специфиче-

**Таблица 1. Влияние селена на тиреоидный профиль больных туберкулезом при сопутствующем сахарном диабете и структурной патологии щитовидной железы**

Показатель	Группа наблюдения: ТБ + СД + ПЩЖ + Se (n = 20)		Группа сравнения: ТБ + СД + ПЩЖ (n = 20)	
	До лечения	Через 2 мес.	До лечения	Через 2 мес.
$T_4$ св. (пмоль/л)	8,60 ± 1,69	12,45 ± 1,58*	8,24 ± 1,71	6,87 ± 1,67#
ТТГ (мкЕд/мл)	4,37 ± 0,91	2,28 ± 0,78*	4,51 ± 0,87	4,82 ± 0,91#
Антитела к ТГ (Ед/мл)	8,67 ± 5,56	8,34 ± 5,66	8,15 ± 5,62	8,56 ± 5,34
Антитела к ТПО (Ед/мл)	136,16 ± 8,96	34,54 ± 8,27*	140,54 ± 8,79	142,32 ± 8,04#
Селен (мкг/мл)	58,23 ± 6,54	108,42 ± 8,12*	60,31 ± 7,50	62,20 ± 5,46#

**Примечания:** \* — достоверная разница показателей между группами ( $p \leq 0,5$ ); # — достоверная разница показателей до и через 2 мес. лечения ( $p \leq 0,5$ ).

**Таблица 2. Оценка эффективности лечения больных туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом и тиреопатиями в конце интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии**

Группы больных	Исчезновение клинических симптомов		Срок (мес.)	Прекращение бактериовыделения		Улучшение рентгенологических показателей	
	Количество больных			Количество больных		Количество больных	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Группа наблюдения: ТБ + СД + ПЩЖ + Se (n = 20)	18	90,00	1,80 ± 0,10	20	100	19	91
Группа сравнения: ТБ + СД + ПЩЖ (n = 20)	15	75,0	2,20 ± 0,11*	16	75,00	16	75

**Примечание:** \* — межгрупповые значения достоверно различаются,  $P < 0,05$ .

ского изменения эхограмм, но и на основании как гормонального критерия (субклинического гипотиреоза, чаще всего сопровождающего аутоиммунный тиреоидит в развернутой стадии), так и иммунологического (повышение уровня антител к ТПО). В сыворотке крови пациентов обеих групп при туберкулезе легких с сопутствующими сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом установлен пониженный уровень селена (табл. 1).

В конце фазы интенсивной терапии с включением селенита натрия в группе наблюдения отмечается нормализация уровня селена: от  $58,23 \pm 6,54$  до  $108,42 \pm 8,12$  мкг/мл; уровня содержания свободного тироксина: от  $8,60 \pm 1,69$  до  $12,45 \pm 1,58$  пмоль/л и тиреотропного гормона гипофиза: от  $4,37 \pm 0,91$  до  $2,28 \pm 0,78$  мкЕд/мл, а также снижение до допустимых значений титра антител к тиреопероксидазе: от  $136,16 \pm 8,96$  до  $34,54 \pm 8,27$  Ед/мл. При этом в группе сравнения сохраняется низкий уровень селена:  $60,31 \pm 7,50$  и  $62,2 \pm 5,4$  мкг/мл и на фоне химиотерапии отмечается дальнейшее снижение уровня свободного тироксина по сравнению с исходным уровнем: с  $8,24 \pm 1,71$  до  $6,87 \pm 1,67$  пмоль/л, по-прежнему отмечается высокий уровень тиреотропного гормона гипофиза:  $4,51 \pm 0,87$  и  $4,82 \pm 0,91$  мкЕд/мл. Таким образом, применение селенита натрия в течение 2 месяцев приводит к нормализации уровня селена у больных туберкулезом на фоне эндокринной патологии и восстанавливает нарушенный тиреоидный гомеостаз.

При сравнительном анализе эффективности лечения больных туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом (табл. 2) установлено, что патология щитовидной железы неблагоприятно влияет на исходы лечения туберкулеза у больных сахарным диабетом и аутоиммунным тиреоидитом в группе сравнения. К концу интенсивной фазы химиотерапии в группе наблюдения, в которой больные получали селенит натрия на протяжении интенсивной фазы лечения, наблюдалось на 15 % больше больных с исчезновением клинической манифестации туберкулеза по сравнению с группой сравнения. Средний срок исчезновения клинических симптомов был на 0,4 мес. меньше в группе наблюдения при сопостав-

лении с группой сравнения. Количество больных с абациллированием мокроты к концу интенсивной фазы лечения в группе наблюдения было на 25 % больше, чем в группе сравнения.

В группе наблюдения улучшение рентгенологических показателей в виде частичного рассасывания инфильтрации и очагов, а также уменьшения в размерах или заживления деструкций в конце фазы интенсивной химиотерапии наступило у 19 больных (91 %), что на 16 % больше, чем в группе сравнения, в которой к концу фазы интенсивной терапии позитивные сдвиги в рентгенологической картине наблюдались у 16 больных (75 %).

Полученные данные демонстрируют позитивное влияние включения селенита натрия в схему лечения больных во время фазы интенсивной терапии на исходы химиотерапии деструктивного туберкулеза легких при сопутствующем сахарном диабете и патологии щитовидной железы. Селенит натрия, восполняя дефицит селена, восстанавливает тиреоидный гомеостаз при субклиническом гипотиреозе, способствует повышению эффективности противотуберкулезной химиотерапии больных с сопутствующим сахарным диабетом.

## Выводы

Больным туберкулезом легких с сопутствующим сахарным диабетом и выявленным аутоиммунным тиреоидитом желательно исследовать уровень селена в системном кровотоке и при его снижении менее нормы включать в комплексную терапию препарат селенита натрия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## References

1. Kaminskaya GO, Abdullaev RYu. Pathophysiological prerequisites for the negative impact of diabetes mellitus on the course of pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;91(3):5-10. (in Russian).

2. Matveyeva SL. The role of premorbid thyroid status in forming cellular immunity and outputs of chemotherapy in patients with destructive tuberculosis of lungs. *Problemi endokrinnoi patologii*. 2011;3:35-43. (in Russian).
3. Matveyeva SL. Influence of thyroid function activity on the indexes of immunity in tuberculosis patients. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*. 2016;2(25):40-43. (in Russian).
4. Matveyeva SL. Clinical characteristics and chemotherapy response in pulmonary tuberculosis patients with thyroid pathology. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*. 2011;2(05):39-44. (in Russian).
5. Cherenco SA, Matveyeva SL. Correlation between clinical course of pulmonary tuberculosis, thyroid gland function and some cytokines. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2011;2:35-38. (in Russian).
6. Yuzvenko TYu. Incidence of Thyroid Structural Disorders in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal*. 2015;1(65):19-22. (in Ukrainian).
7. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. *BMC Med*. 2011 Jul 1;9:81. doi: 10.1186/1741-7015-9-81.
8. Dora JM, Machado WE, Rheinheimer J, Crispim D, Maia AL. Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: case-control study and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2010 Sep;163(3):427-34. doi: 10.1530/EJE-10-0419.
9. Duntas L.H. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis. *Horm Metab Res*. 2015 Sep;47(10):721-6. doi: 10.1055/s-0035-1559631.
10. Brigelius-Floh R. The evolving versatility of selenium in biology. *Antioxid Redox Signal*. 2015 Oct 1;23(10):757-60. doi: 10.1089/ars.2015.6469.
11. Faurholt-Jepsen D, Range N, Praygod G, et al. The role of diabetes co-morbidity for tuberculosis treatment outcomes: A prospective cohort study from Mwanza, Tanzania. *BMC Infect Dis*. 2012 Jul 27;12:165. doi: 10.1186/1471-2334-12-165.
12. Faurholt-Jepsen D, Range N, Praygod G, et al. The role of diabetes on the clinical manifestations of pulmonary tuberculosis. *Trop Med Int Health*. 2012 Jul;17(7):877-83. doi: 10.1111/j.1365-3156.2012.03002.x.
13. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. *J Thyroid Res*. 2011;2011: 439463. doi: 10.4061/2011/439463.
14. Kadiyala R, Peter R, Okosieme OE. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies. *Int J Clin Pract*. 2010 Jul;64(8):1130-9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02376.x.
15. Ramasamy V, Kadiyala R, Fayyaz F, Mallipedhi A, Baglioni P, Okosieme OE. Value of a baseline serum thyrotropin as a predictor of hypothyroidism in patients with diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2011 Jan-Feb;17(1):26-32. doi: 10.4158/EP10096.OR.
16. Tomer Y, Menconi F. Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection. *Thyroid*. 2009 Feb; 19(2):99-102. doi: 10.1089/thy.2008.1565.

Получено 03.10.2017 ■

Матвеева С.Л., Тяжлова Н.Н., Яковлева К.В., Матвеев С.О.  
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

### Вплив селеніту натрію на функцію щитоподібної залози та ефективність хіміотерапії у хворих на туберкульоз із супутнім цукровим діабетом та аутоімунним тиреоїдитом

**Резюме.** У 40 хворих на туберкульоз легень та цукровий діабет проведено ультразвукове дослідження ехоструктури щитоподібної залози та в сироватці крові імуноферментним методом визначені рівні вмісту вільного тироксину, тиреотропного гормону гіпофіза та антитіл до тиреоглобуліну і тиреопероксидази та рівень вмісту селену до початку та наприкінці фази інтенсивної хіміотерапії залежно від призначення селеніту натрію. Ефективність протитуберкульозної хіміотерапії оцінювалась за допомогою загальноприйнятих клінічних, бактеріологічних та рентгенологічних критеріїв.

Аутоімунний тиреоїдит з явищами субклінічного гіпотиреозу діагностовано у всіх досліджених осіб. Використання селеніту натрію протягом фази інтенсивної хіміотерапії відновлювало функцію щитоподібної залози. Темпи зникнення симптомів інтоксикації, абацилювання мокротиння та загоєння деструкцій наприкінці інтенсивної фази хіміотерапії вірогідно вище в групі хворих із призначенням селеніту натрію.

**Ключові слова:** туберкульоз легень; цукровий діабет; аутоімунний тиреоїдит; наслідки протитуберкульозної хіміотерапії; селеніт натрію

S.L. Matveyeva, N.N. Tyazhlova, K.V. Yakovleva, S.O. Matveyev  
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### Effect of sodium selenite on thyroid gland functioning and efficacy of chemotherapy in tuberculosis patients with a concomitant diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis

**Abstract.** In 40 tuberculosis patients with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis ultrasonic research of thyroid structure and measurement of levels of free thyroxine, thyroid stimulating hormone, antibodies to thyroglobulin and peroxidase and selenium in the serum of blood were conducted by immune-enzyme method at the beginning and at the end of the phase of intensive chemotherapy depending on the prescribing of sodium selenite. Efficacy of antituberculosis chemotherapy was estimated by general clinical, bacteriological and X-ray criteria. Autoimmune thyroiditis with

the phenomena of subclinical hypothyroidism is diagnosed for all investigational persons. Prescribing of sodium selenite during the phase of intensive chemotherapy promotes the recovery of thyroid function. Rates of intoxication symptoms elimination, abacillation reduction and healing of the cavities at the end of intensive phase of chemotherapy were for certain higher in the group of patients with prescribing of sodium selenite.

**Keywords:** pulmonary tuberculosis; diabetes mellitus; autoimmune thyroiditis