

## POLYORGANI URAZHENNYA AT THE TROUBLE LIME

V.Yu. Klius

**Resume.** *The article presents the results of clinical studies of 112 patients diagnosed with Lyme borreliosis at different stages of the disease. The analysis of polyorganic lesions in patients with this disease was performed, during which a significant percentage of patients with various lesions of the nervous system, musculoskeletal system, cardiovascular system and skin were established.*

**Key words:** *Lyme borreliosis, multiple organ lesions, locomotor system, cardiovascular, skin, diagnosis, treatment*

УДК [616.24-002.5:616.379-008.64-085.277:661.691]-078:57.083.185

## ВЛИЯНИЕ СЕЛЕНА НА ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

С.Л. Матвеева, Н.Н. Тяжлова, Е.В. Яковлева, С.А. Матвеев

**Резюме.** *У 40 больных туберкулезом легких и сахарным диабетом проведено ультразвуковое исследование эхоструктуры щитовидной железы и в сыворотке крови иммуноферментативным 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. Назначение селенита натрия на протяжении фазы интенсивной химиотерапии восстанавливало функцию щитовидной железы. Темпы исчезновения симптомов интоксикации, абацеллирования 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*

**Актуальность.** Сахарный диабет 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 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 прогрессирование его сосудистых осложнений, таких как нефропатия и ретинопатия [13]. Патология 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 пациентов 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 гипо-

эзогенного варианта с множественными участками изогенности и гиперэзогенности, 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 лет. По гендеру 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) в сыворотке крови иммуноферментативным методом с помощью наборов производства ЗАТ «АЛКОР БИО» на спектрофотометре Tecan Sunrise (Австрия) определены уровни содержания свободного тироксина (св.Т4), 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.

В обеих группах больных туберкулезом с сопутствующим сахарным диабетом и тиреопатиями до начала лечения отмечаются низкормальные 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 специфического изменения эхограмм, но и на основании как гормонального критерия (субклинического гипотиреоза, чаще всего сопровождающего аутоиммунный тиреоидит в развернутой стадии), так и на основании иммунологического критерия (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).

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования гормонального профиля обеих групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Влияние селена на тиреоидный профиль больных туберкулезом при сопутствующем сахарном диабете и структурной патологии щитовидной железы

Группы больных	Группа наблюдения: ТБ+СД+ПЩЖ+Se (n=20)		Группа сравнения: ТБ+СД+ПЩЖ (n=20)	
	До лечения	Ч/з 2 мес.	До лечения	Ч/з 2 мес.
T <sub>4</sub> 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#

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

В конце фазы интенсивной терапии с включением селенита натрия в группе наблюдения отмечается нормализация уровня селена: от (58,23 ± 6,54) мкг/мл до (108,42 ± 8,12) мкг/мл; уровней содержания свободного тироксина: от (8,60 ± 1,69) пмоль/л до (12,45 ± 1,58) пмоль/л и тиреотропного гормона гипофиза от (4,37 ± 0,91) мкЕд/мл до (2,28 ± 0,78) мкЕд/мл, а также снижения до допустимых значений титра антител к тиреопероксидазе от (136,16 ± 8,96) Ед/мл до (34,54 ± 8,27) Ед/мл. При этом в группе сравнения сохраняется низкий уровень селена: (60,31 ± 7,50)

мкг/мл и  $(62,20 \pm 5,4)$  мкг/мл и на фоне химиотерапии отмечается дальнейшее снижение уровня свободного тироксина по сравнению с исходным уровнем с  $(8,24 \pm 1,71)$  пмоль/л до  $(6,87 \pm 1,67)$  пмоль/л), по-прежнему, отмечается высокий уровень тиреотропного гормона гипофиза  $(4,51 \pm 0,87)$  мкЕд/мл и  $(4,82 \pm 0,91)$  мкЕд/мл. Таким образом, назначение селенита натрия 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 сопоставлении с группой сравнения. Количество больных с абациллированием мокроты к концу интенсивной фазы лечения в группе наблюдения было на 25 % больше, чем в группе сравнения.

Таблица 2

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

Группы больных:	Исчезновение клинических симптомов			Прекращение бактериовыделения		Улучшение рентгенологических показателей	
	Количество больных		Срок (мес.)	Количество больных		Количество больных	
	Абс.	%		Абс.	%	Абс.	%
Группа наблюдения: ТБ+СД+ПЩЖ+S E (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:** \*межгрупповое значение достоверно отличается,  $P < 0,05$

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 % выше при сопоставлении с группой 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 желательнее исследовать уровень селена в системном кровотоке и при его снижении ниже нормы включать в комплексную терапию препарат селенита натрия.

### **Литература**

1. Каминская Г.О. Патофизиологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 3 . – С.5-10.
2. Матвеева С.Л. Роль преморбидного тиреоидного статуса в формировании клеточного иммунитета и исходов химиотерапии у больных деструктивным туберкулезом легких // Проблеми ендокринної патології. – 2011. – №3. – С.35-43.
3. Матвеева С.Л. Влияние функционального состояния щитовидной железы на состояние всех звеньев противотуберкулезного иммунитета / С.Л. Матвеева // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – №2 (25). – С.40-43.
4. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железой / С.Л. Матвеева // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – № 2(05). – С.39-44.
5. Черенько С.А., Матвеева С.Л. 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.

6. Юзвенко Т.Ю. Частота структурных поражений щитовидной железы у больных на сахарный диабет 2-го типа / Т.Ю. Юзвенко // *Міжнародний ендокринологічний журнал*. – 2015. – №1 (65). С. – 19-22.

7. Baker M.A. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review / M.A. Baker, A.D. Harries, C.Y. Jeon [et al.] // *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. – 2016. – № 4(27). – С.66-79.

8. Dora J.M. Association of the type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism with type 2 diabetes: case-control study and meta-analysis / J.M. Dora, W.E. Machado, J. Rheinheimer [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2010 – V.163. – P.427–434. 9.

9. Duntas L.H. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis / L.H. Duntas // *Horm. Metab.* – 2015. – Vol. 47, N10. – P.721-726.

10. Brigelius-Flohè R. The evolving versatility of selenium in biology / R. Brigelius-Flohè // *Antioxid Redox Signal*. – 2015. – Vol.23, N10. – P.757-760.

10. Faurholt-Jepsen D. The role of diabetes co-morbidity for tuberculosis treatment outcomes: A prospective cohort study from Mwanza, Tanzania / D. Faurholt-Jepsen, N. Range, G. Praygod [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2012. – V.12. – P165. (PMC free article).

11. Faurholt-Jepsen D. The role of diabetes on the clinical manifestations of pulmonary tuberculosis / D. Faurholt-Jepsen, N. Range, G. PrayGod [et al.] // *Trop. Med. Int. Health*. – 2012. – V.17. – P.877-883.

12. Hage M. Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus / M. Hage, M.S. Zantout, S.T. Azar // *J. Thyroid Research*. – 2011. – V.2011. [Електронний ресурс]. – Режим доступу. - <http://dx.doi.org/10.4061/2011/439463>.

13. Kadiyala R. Thyroid dysfunction in patients with diabetes: clinical implications and screening strategies / R. Kadiyala, R. Peter, O.E. Okosieme // *International Journal of Clinical Practice*. – 2010. – V.64. – P.1130-1139.

14. Ramasamy V. Value of a baseline serum thyrotropin as a predictor of hypothyroidism in patients with diabetes [V. Ramasamy, R. Kadiyala, F. Fayyaz [et al.] // *Endocrine Practice*. – 2010–V.14. – P.1-25.

15. Tomer Y., Menconi F. Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection // *Thyroid*. – 2009. – V.19. – P.99-102.

## **ВПЛИВ СЕЛЕНІТУ НАТРІЮ НА ФУНКЦІЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ**

**С.Л. Матвєєва, Н.Н. Тяжлова, К.В. Яковлєва, С.О. Матвєєв**

**Резюме.** В 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 гіпофізу та антитіл до тиреоглобуліну і тиреопероксидази та рівень вмісту селену до початку та наприкінці фази інтенсивної хіміотерапії в залежності 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. Призначення селеніту натрію на протязі фази інтенсивної хіміотерапії відновлювало функцію щитоподібної залози. Темпи зникнення симптомів інтоксикації, абацилювання мокротиння та загоєння деструкцій у кінці інтенсивної фази хіміотерапії достовірно вище в групі хворих з призначенням селеніту натрію.*

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

## **INFLUENCE OF SELENITE OF NATRIUM ON THE FUNCTION OF THYROID GLAND AND EFFICACY OF CHEMOTHERAPY IN TUBERCULOSIS PATIENTS WITH A CONCOMITANT DIABETES MELLITUS AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS**

**S.L. Matveyeva, N.N. Tyazhlova, K.V. Yakovleva, S.O. Matveyev**

**Summary.** *In 40 tuberculosis patients with diabetes mellitus and autoimmune thyroiditis ultrasonic research of thyroid structure and measurement of levels of content 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 selenite of natrium. 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 selenite of natrium during the phase of intensive chemotherapy restored thyroid function. Rates of disappearance of the symptoms of intoxication, stopping of bacilli expelling 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 selenite of natrium.*

**Key words:** *pulmonary tuberculosis, diabetes mellitus, autoimmune thyroiditis, consequences of antituberculosis chemotherapy, selenite of natrium*