

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

процесу (підвищення ІЗЛК), напруга неспецифічної ланки імунітету та зростання специфічного захисту (підвищення ІСНЛ), порушення функціонального стану імунної системи зі зміщенням балансу у бік лімфокинів (зниженням ІІР), розвиток аутоімунізації (зниження ІЛГ, підвищення кількості ІЛ-2 і лімфоцитів), перевага мікрофагальної системи (підвищення ІСНМ), напруга клітинної ланки імунітету (підвищення ІСНМ та ІСЛМ), перевага гіперчутливості вповільненого типу (зростання ІСЛЕ).

Висновок

Комплексно за даними лейкоцитарної формули і ГІ, не вдаючись до дослідження цитокинового профілю, можна оцінити стан імунологічної реактивності організму і перевагу ланки імунної системи. Так, при зниженні відсотка еозинофілів, моноцитів і підвищенні відсотка сегменто- і паличкоядерних лейкоцитів відзначається підвищення ІСНЛ, ІСЛМ, ІСНМ, ІСЛЕ і зниження ІЛГ, у зв'язку з чим можна припустити, що у хворого відзначається пригнічення клітинної ланки імунітету і активація гуморальної.

Література

1. Особенности иммунного дисбаланса при различных клинико-патогенетических вариантах остро прогрессирующего туберкулеза легких / [О.В. Воронкова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий и др.] // Бюлл. сибирской медицины. – 2010. – № 4. – С. 42-50.
2. Гергерт В.Я. Иммунология туберкулеза / В.Я. Гергерт // Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. – М., 2000. – С. 18-21.

3. Бережная Н.М. Иммунологические исследования в клинике: состояние вопроса / Н.М. Бережная // Иммунология. – 2006. – № 1. – С. 18-23.

4. Мустафина, Ж.Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией / Ж.Г. Мустафина, Ю.С. Крамаренко, В.Ю. Кобцева // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 5. – С. 47-48.

5. Показатели клеточного и гуморального иммунного ответа при туберкулезе легких, сопровождающемся эозинофилией / [Ю.В. Колобовникова, О.И. Уразова, В.В. Новицкий и др.] // Бюлл. сибирской медицины. – 2012. – № 1. – С. 39-45.

METHODS OF DIAGNOSIS OF THE IMMUNE SYSTEM STATE IN PATIENTS WITH CHEMORESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON THE SPECIFIC PROCESS

O.S. Shalmin, O.M. Raznatovska

SUMMARY. The estimate of the state of immunity was conducted at the beginning of treatment in 60 patients with chemoresistant pulmonary tuberculosis. The research of the levels of cytokines IL-2, IL-6, IL-4, IL-10 and TNF- α conducted in the serum. The progression of a specific process with a prevalence of the humoral immunity. Complex out due to data of blood count and haematological indices you can evaluate the condition of immunological reactivity and the prevalence of the immune system link.

Key words: chemoresistance tuberculosis, immunity.

Отримано 30.05.2013 р.

© Матвеева С.Л., 2013
УДК 616.71/.72-002.5-085.357.441

С.Л. Матвеева

ВМІСТ СЕЛЕНУ, ТИРЕОЇДНИЙ СТАТУС І ЦИТОКІНОВИЙ БАЛАНС У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Харківський національний медичний університет

60 хворим на вперше діагностований туберкульоз легень проведено ультразвукове дослідження ехоструктури щитоподібної залози, а також визначено

рівні вмісту селену, вільного тироксину, тиреотропного гормону гіпофіза, антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази в системному кровоплинні пара-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

лельно з визначенням рівнів вмісту фактора некрозу пухлин (ФНП)- α , інтерферону (ІФН)- γ , інтерлейкінів (ІЛ)-2; -6; -4. Більш ніж у половини хворих на туберкульоз виявлено зміни ехоструктури щитоподібної залози. При туберкульозі у поєднанні з тиреопатіями відзначено значне зниження рівня тироксину та підвищення рівня тиреотропного гормону гіпофіза. Продемонстровано збільшення рівнів вмісту прозапальних цитокінів: ФНП- α та ІЛ-6 і зниження рівня протизапального ІЛ-4 у хворих на туберкульоз. Встановлено позитивну кореляцію між рівнями тироксину та ІЛ-6. У хворих на туберкульоз легень з тиреопатіями вміст селену знижено в 1,5 разу порівняно з хворими на туберкульоз без тиреопатій. Великий відсоток виявлених тиреопатій обґрунтовує необхідність скринінгу функціонального стану щитоподібної залози у хворих на туберкульоз для виявлення його прихованих порушень та їх корекції, можливо, за допомогою препаратів селену.

Ключові слова: туберкульоз легень, щитоподібна залоза, цитокіни, селен.

Згідно із сучасними уявленнями, туберкульоз належить до інтерлейкінзалежних імунодефіцитів, що супроводжуються вираженими змінами в цитокіновій системі макроорганізму [1, 2]. Роль гормонів щитоподібної залози у формуванні клітинного імунітету добре відома. Клітини моноцитарно-макрофагальної системи активуються у щитоподібній залозі (ЩЗ) прямими й опосередкованими шляхами [3-5]. Одним з вирішальних чинників нормального функціонування щитоподібної залози є її достатнє постачання селеном [6]. Селен необхідний для активації і метаболізму тиреоїдних гормонів, елімінації ендогенних та екзогенних гідропероксидаз [7, 8]. Джерелом поповнення організму селеном є продукти харчування. Проте ґрунт і вода в Україні за останні 100-200 років відрізняються низьким вмістом селену.

Мета дослідження: вивчення впливу селенодефіциту на тиреоїдний статус та стан імунітету у хворих на туберкульоз легень. У зв'язку з цим, завданням дослідження було вивчення у пацієнтів на вперше діагностований туберкульоз рівнів селену в сироватці крові; вільного тироксину, тиреотропного гормону гіпофіза та антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази, а також фактора некрозу пухлин-альфа (ФНП- α), інтерферону-гамма (ІФН- γ), інтерлейкінів: ІЛ-2; ІЛ-6; ІЛ-4.

Пацієнти і методи

У дослідження включено 60 хворих з вперше діагностованим туберкульозом (ВДТБ) легень, які лікува-

лися в стаціонарі Харківського протитуберкульозного диспансеру № 1 у 2010-2013 рр. Перед початком лікування хворим проведено ультразвукове дослідження ехоструктури щитоподібної залози за допомогою діагностичного ультразвукового апарату SSF-240A, виробництва «Toshiba Medical Systems». У 51,16 % пацієнтів встановлено наявність тиреопатій у вигляді гіпоплазії чи гіперплазії щитоподібної залози і/або її дифузної патології. На підставі скринінгу хворих їх розподілили на дві групи: перша – ВДТБ без патології щитоподібної залози; друга – ВДТБ з патологією щитоподібної залози. У всіх хворих також визначали рівень вмісту селену в крові у лабораторії «Синево» (Німеччина) на аналізаторі «Perkin Elmer Zeeman AAS 4110» з використанням реагентів *Fa.Th. Geyer: Standard Selen, Palladium(II)-nitrate, Triton X 100, Magnesium-modifier nitric acid 65 % (Suprapur)*. В усіх пацієнтів досліджено тиреоїдний статус: визначено рівні вільного тироксину, тиреотропного гормону гіпофіза, антитіл до тиреоглобуліну і тиреопероксидази імуноферментним методом за допомогою наборів виробництва ЗАТ «АЛКОР БІО» (Санкт-Петербург, Росія) на спектрофотометрі «Tecan Sunrise» (Австрія). У системному кровоплинні хворих обох груп паралельно досліджено рівні цитокінів, що найактивніше беруть участь у формуванні протизапальної реакції на туберкульозну інфекцію: ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-2; ІЛ-6; ІЛ-4 імуноферментним методом за допомогою наборів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія, Новосибірськ).

Результати досліджень та їх обговорення

У хворих ВДТБ із патологією об'єму і/або ехоструктури щитоподібної залози (умовно ми позначили як тиреопатію) визначали нижчі значення вільного тироксину, підвищений рівень тиреотропного гормону, а також збільшення рівня антитіл до тиреоглобуліну й особливо до тиреопероксидази. Отримані дані вказують на зміну тиреоїдного профілю у хворих з патологічною ехоструктурою щитоподібної залози. Мінімальна дисфункція щитоподібної залози, як відомо, не адаптаційний, а патологічний стан тиреоїдного обміну, що надалі призводить до прогресуючого зниження функціональної активності самої залози. Середнє значення рівня вмісту селену в загальній кількості хворих на туберкульоз знижене (70,37 мкг/л) порівняно з нормою (74,0-139,0 мкг/л). У пацієнтів на туберкульоз легень із тиреопатіями вміст цього мікроелемента значно менший (майже в 1,5 разу) і знаходиться за межами нижньої межі норми (66,2 мкг/л) порівняно з хворими без патології щитоподібної залози (94,40 мкг/л). При вивченні цитокінового профілю в обох групах хворих із ВДТБ встановлено значне підвищення рівнів ФНП- α , ІФН- γ , по-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рівняно з референтними значеннями, а також помірне зростання ІЛ-2 і ІЛ-6 і зниження рівня ІЛ-4. Рівень ФНП- α значно виріс в обох групах з ВДТБ (у 120 разів у хворих без тиреопатій і в 60 разів у хворих з тиреопатіями) порівняно зі здоровими особами. Підвищення рівня ФНП- α характерне для хворих з прогресуючим туберкульозом і є важливим чинником, що забезпечує специфічний клітинний імунітет, формування туберкульозної гранульоми, блокування мікобактерійної дисемінації [1, 2]. У хворих із ВДТБ з порушеним тиреоїдним статусом рівень ФНП- α склав $(30,77 \pm 16,77)$ пг/мл, що удвічі нижче від значення цього показника у пацієнтів з нормальним тиреоїдним статусом $(60,84 \pm 25,01)$ пг/мл. Рівень ІФН- γ залишався в межах допустимих значень у хворих обох груп. Проте, концентрація ІФН- γ у 2,5 разу була нижче у хворих з патологією щитоподібної залози $(1,22 \pm 0,81)$ пг/мл порівняно з пацієнтами, які зберігають нормальний тиреоїдний статус $(3,74 \pm 2,45)$ пг/мл. Нижчі значення рівня T_4 в групі хворих на туберкульоз з тиреоїдною патологією і те, що тироксин є потенційним індуктором ІФН- γ , передбачають взаємозв'язок продукції ІФН- γ з рівнем тироксину в пацієнтів з ВДТБ. Вміст ІЛ-2 у хворих з ВДТБ легень залишався в допустимих межах $(7,08 \pm 1,97)$ пг/мл із зменшенням цього показника у 2,5 разу в осіб з патологією щитоподібної залози $(4,88 \pm 1,05)$ пг/мл. Зниження секреції ІЛ-4 відмічали в обох групах з меншим показником цього цитокіну в осіб із незміненою щитоподібною залозою. Результати показують зміну цитокінового профілю у хворих на туберкульоз легень, що виявляється значним підвищенням рівнів прозапальних ФНП- α , ІЛ-6, а також помірним зростанням рівнів ІФН- γ і ІЛ-2 та зниженням рівня протизапального ІЛ-4. Отримані дані трактують як прояв формування імунної відповіді на туберкульозну інфекцію і носять протекторний характер. Проте у хворих з порушеною ехоструктурою щитоподібної залози відмічено значно нижчі рівні прозапальних цитокінів ФНП- α , ІФН- γ , ІЛ-2, ІЛ-6 порівняно із хворими з незміненою ехоструктурою залози, а рівень протизапального цитокіну ІЛ-4, навпаки, вищий у групі хворих з ВДТБ зі зміненою ехоструктурою щитоподібної залози. Вказані зміни можна пояснити нижчим вмістом T_4 в системному кровоплинні осіб з тиреопатіями. Раніше ми встановили позитивну кореляцію між вмістом T_4 і клінічною тяжкістю перебігу процесу в осіб з ВДТБ [9]. Встановлено також позитивну кореляцію між значеннями рівня ІЛ-6 і вмістом вільного T_4 в обох групах хворих з ВДТБ (відповідно сила кореляції $r=0,375$; $p<0,05$ у першій групі і $r=0,463$; $p<0,05$ в другій групі). Ці дані відповідають результатам по-

зитивної кореляції між ІЛ-6 і T_4 у гіпотиреоїдних хворих з серцевою недостатністю при проведенні замісної терапії L-тироксинам [10]. ІЛ-6 є ключовим чинником у формуванні резистентності до туберкульозу. Зараження мутованих мишей з дефіцитом ІЛ-6 туберкульозом призводило до їх летальності [11]. Таким чином, у хворих на туберкульоз зростання рівня ІЛ-6 розглядають як захисну реакцію. За даними інших дослідників, рівні загального трийодотироніну, тироксину і маркерів імунного статусу в здорових людей, концентрація тиреоїдних гормонів асоціювалися з маркерами запалення, експресією ІЛ-6 активованими моноцитами і рецепторами CD+ Т-лімфоцитів [12]. Ці дані, а також наші результати, отримані при обстеженні хворих на туберкульоз, доводять факт регуляції тиреоїдними гормонами цитокінової продукції. Взаємовідношення тиреоїдного і цитокінового профілів можна представити у вигляді наступної схеми: туберкульозна інтоксикація, впливаючи на гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдну систему, пригнічує продукцію тиреоїдного гормону. Разом з тим, різко збільшений у відповідь на туберкульозну інфекцію рівень цитокінів, особливо ФНП- α і ІЛ-6, спричиняють утворення антитіл (АТ) до тиреопероксидази (ТПО) і тиреоглобуліну (ТГ). Дані антитіла пошкоджують щитоподібну залозу, що призводить до подальшого ослаблення утворення тиреоїдних гормонів, зростання рівня ТТГ і компенсаторного збільшення об'єму залози (або ж її гіпоплазії). Також гормони щитоподібної залози здатні надавати модулюючий ефект, можливо через протеїнкіназу-С, на продукцію медіаторів імунітету – цитокіни.

Висновки

1. У 51,16 % усіх хворих із ВДТБ встановлено зміну тиреоїдного статусу, що виявляється зміною ехоструктури щитоподібної залози з ознаками аутоімунного тиреоїдиту і симптомами субклінічного (біохімічного) гіпотиреозу.
2. Вперше діагностований туберкульоз легень супроводжується значним підвищенням рівнів ФНП- α і ІЛ-6, деяким збільшенням рівнів ІЛ-2, ІФН- γ і зниженням ІЛ-4 у системному кровотоку порівняно із здоровими особами.
3. Тиреоїдна патологія у хворих із ВДТБ поєднується з нижчими рівнями всіх цитокінів, які вивчають, у системному кровотоку порівняно з пацієнтами із ВДТБ без тиреопатій.
4. У хворих на туберкульоз легень з тиреопатіями вміст селену знижено в 1,5 разу порівняно з пацієнтами на туберкульоз без тиреопатій.
5. Отримані дані відображають тісний взаємозв'язок тиреоїдного і цитокінового профілів, а також їх

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

участь у формуванні запальної відповіді на туберкульозну інфекцію.

6. Встановлена закономірність обґрунтовує проведення своєчасного скринінгу тиреоїдної патології у хворих з вперше діагностованим туберкульозом легень для відновлення тиреоїдного гомеостазу і цитокінового балансу.

Література

1. Петренко В.І. Роль цитокінів та застосування їх з метою імунорекції у хворих на туберкульоз легень / В.І. Петренко, Ю.А. Варченко // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 2. – С. 78-85.
2. Черенько С.О. Визначення цитокінового профілю периферичної крові та бронхоальвеолярного лаважу у хворих на туберкульоз та негоспітальну пневмонію із диференційно-діагностичною метою / С.О. Черенько, Н.О. Скороходова, О.І. Шпак // Укр. пульмонолог. журн. – 2009. – № 23. – С. 241.
3. Endocrine and cytokine responses in humans with pulmonary tuberculosis / [A. del Rey, C.V. Mahuad, V.V. Bozza et al.] // Brain, Behavior and Immunity. – 2007. – N 21. – P. 171-179.
4. Involvement of thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity and tumour progression / [L.R. Frick, M. Rapanelli, U.A. Bussman et al.] // Biol. Psychiatry. – 2009. – Vol. 65, N 11. – P. 935-942.
5. Impaired immune responses in tuberculosis patients are related to weight loss that coexists with immunoendocrine imbalance / [C. Mahuad, V. Bozza, S.M. Pezzotto et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 2007. – Vol. 14, N 3-4. – P. 193-199.
6. Regulation and function of selenoproteins in human disease / F.P. Bellinger, A.V. Raman, M.A. Reeves, M.J. Berry // Biochem. J. – 2009. – N 422. – P. 11-22.
7. Duntas L.H. Selenium and the thyroid: a close-knit connection / L.H. Duntas // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – N 12. – P. 5180-5188.
8. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations / [R. Gartner, B.C. Gasnier, J.W. Dietrich et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87, N 4. – P. 1687-1691.
9. Матвеева С.Л. Клиническая характеристика и исходы химиотерапии туберкулеза легких у лиц с патологией щитовидной железы / С.Л. Матвеева // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2010. – № 2. – С. 7-10.
10. Post-thyroidectomy thyroxine replacement dose in patients with or without compensated heart failure / N. Papanas, K. Papatheodorou, B. Papazoglou et al. // Cytokine. – 2008. – Vol. 41, N 2. – P. 121-126.

11. Lethal tuberculosis in interleukin-6 deficient mutant mice / [C.H. Ladel, C. Blum, A. Dreher et al.] // Infect. Immun. – 1997. – Vol. 65. – P. 4843-4849.

12. Preliminary evidence of immune function modulation by thyroid hormones in healthy men and women aged 55-77 years / [C.F. Hodkinson, E.E.A. Simpson, J.H. Beattie et al.] // J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 202. – P. 55-63.

SELENIUM LEVEL, THYROID STATE AND CYTOKINES BALANCE IN TUBERCULOSIS PATIENT

S.L. Matveyeva

SUMMARY. In 60 patients with firstly diagnosed tuberculosis ultrasound investigation of thyroid echo structures, levels of selenium, free thyroxin, thyroid stimulating hormone and antibodies to thyroid globulin and thyroid peroxides in the serum were defined. At the same time the levels of tumor necrosis factor, interferon-gamma and interleukin-2, -6, and -4 were measured. selenium, thyroid functions. The pathological changes of thyroid echo structures were recovered in more than half of patients. In tuberculous patients with pathological echo structure of the thyroid the thyroxin level significantly decreased. The thyroxin stimulating hormone level was increased in these patients. The increasing of tumor necrosis factor and the interleukin-6 levels and the decreasing of interleukin-4 level were demonstrated in tuberculous patients. Positive correlation between thyroid function and interleukin-6 was determined. Selenium level in tuberculosis patients with thyroid pathology was lower in 1,5 times in compare with tuberculosis patients without thyroid pathology The high percentage defined cases of thyroid pathology in tuberculous patients is caused the necessity the screening of thyroid function in tuberculous patients for in time diagnosis of its subclinical disorders and there correction, probably, with the aid of selenium.

Key words: pulmonary tuberculosis, thyroid, immunity, cytokines, selenium.

Отримано 10.06.2013 р.