



УКРАЇНА

(19) UA (11) 66307 (13) U
(51) МПК (2011.01)
G01N 33/00ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ У ХВОРИХ З ДИСФУНКЦІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

1

2

(21) u201108228

(22) 30.06.2011

(24) 26.12.2011

(46) 26.12.2011, Бюл.№ 24, 2011 р.

(72) МАТВЄЄВА СВІТЛАНА ЛЕОНІДІВНА, ЧЕРЕ-
НЬКО СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА, ШЕВЧЕНКО
ОЛЬГА СТАНІСЛАВНА(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ(57) Спосіб оцінки перебігу туберкульозу легень у
хворих з дисфункцією щитоподібної залози, що

включає імунологічне дослідження крові, який **від-
різняється** тим, що у хворих з дисфункцією щито-
подібної залози в пробі крові визначають рівні фа-
ктору некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-2
(IL-2), інтерлейкіну-4 (IL-4) та інтерлейкіну-6 (IL-6) і,
якщо рівні ФНП- α - $30,77 \pm 16,77$ пг/мл, IL-2 -
 $4,88 \pm 1,5$ пг/мл, IL-4 - $0,030 \pm 0,027$ пг/мл, а IL-6 -
 $16,98 \pm 11,81$ пг/мл - перебіг туберкульозу оцінюють
як тяжкий.

Корисна модель належить до медицини, а са-
ме до фтизіатрії, і може бути використаною для
оцінки перебігу туберкульозу легень у хворих з
дисфункцією щитоподібної залози.

Як правило, перебіг туберкульозу легень оці-
нюють шляхом вивчення основних клініко-
лабораторних показників (виразність інтоксикацій-
ного і бронхолегеневого синдрому, поширеність і
характер рентгенологічних змін у легенях, а також
масивність бактеріовиділення).

Відповідно до сучасних уявлень туберкульоз
відноситься до інтерлейкінзалежних імунодефіци-
тів, що супроводжуються вираженими змінами в
цитокіновій мережі макроорганізму. Клітини моно-
цитарно-макрофагальної системи активуються
щитоподібною залозою (ЩЗ) прямими й опосеред-
кованими шляхами, що сприяє елімінації збудника
туберкульозу з організму [Frick L.R. Involvement of
thyroid hormones in the alterations of T-cell immunity
and tumour progression / L.R. Frick, M. Rapanelli,
U.A. Bussman, A.J. Kleche et al. // Biol. Psychiatry. -
2009. - V.65 (11) - P. 935-942; Mahuad C Impaired
immune responses in tuberculosis patients are
related to weight loss that coexists with
immunoendocrine imbalance / C Mahuad, V. Bozza,
S.M. Pezzotto, M.L. Bay, H. Besedovsky, A. del Rey,
O. Botasso // Clin. Exp. Immunol. - 2007. -V.14(3-4). -
P. 193-199.].

Даний спосіб оцінки перебігу туберкульозу ле-
гень є найбільш близьким до того, що заявляється,
за технічною суттю та результатом, який може
бути досягнутим, тому його вибрано за прототип.

Основний недолік способу-прототипу - недо-
статня точність оцінки перебігу туберкульозу ле-
гень у хворих з дисфункцією щитоподібної залози.

В основу корисної моделі покладено задачу
підвищення точності оцінки перебігу туберкульозу
легень у хворих з дисфункцією щитоподібної зало-
зи.

Задачу, яку покладено в основу корисної мо-
делі, вирішують тим, що у відомому способі оцінки
перебігу туберкульозу легень, що включає імуно-
логічне дослідження крові, згідно з корисною мо-
деллю, у хворих з дисфункцією щитоподібної за-
лози в пробі крові визначають рівні фактору
некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерлейкіну-2 (IL-2),
інтерлейкіну-4 (IL-4) та інтерлейкіну-6 (IL-6) і, якщо
рівні ФНП- α - $30,77 \pm 16,77$ пг/мл, IL-2 - $4,88 \pm 1,5$
пг/мл, IL-4 - $0,030 \pm 0,027$ пг/мл, а IL-6 - $16,98 \pm 11,81$
пг/мл - перебіг туберкульозу оцінюють як тяжкий.

Технічний ефект корисної моделі обумовлений
тим, що цитокінову продукцію регулюють тиреоїдні
гормони.

В даний час ФНП- α і IL-6 розглядаються як
медіатори низьких рівнів тиреоїдних гормонів
[Paterman H.G. Improvement of thyroid function in
hypothyroid patients with rheumatoid arthritis after 6
months of adalimumab treatment: a pilot study /
H.G. Paterman, A. Jamnitski, W.F. Lems et al // J.
Rheumatology. - 2010 [electronic resource]: // <http://www.irheum.org/content/early/2010/12/jrheum.100488>]. Взаємини гіпоталамо-гіпофізарно-
тиреоїдної осі і цитокіновій мережі розглядають як
взаємозалежні системи, що беруть участь у фор-

(13) U
(11) 66307
(19) UA

муванні протитуберкульозного імунітету. Туберкульозна інфекція, впливаючи на гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдну систему, приглушує продукцію тироксину. Відповідна запальна реакція організму на туберкульоз супроводжується ростом рівня цитокінів, особливо ФНП- α і IL-6, і утворенням антитіл до тиреопероксидази (ТПО). Дані антитіла ушкоджуючи діють на щитоподібну залозу, що приводить до подальшого ослаблення продукції тиреоїдних гормонів, росту рівня тиреотропного гормону (ТТГ) і компенсаторного збільшення об'єму щитоподібної залози. У той же час, гормони щитоподібної залози здатні виконувати модулюючий ефект на продукцію медіаторів імунітету - цитокіни, можливо, через протеїнкіназу-С.

Спосіб виконують наступним чином:

У хворих на туберкульоз легень та дисфункцію щитоподібної залози в пробі крові визначають рівні ФНП- α , IL-2, IL-4, IL-6. Якщо рівні ФНП- α - $30,77 \pm 16,77$ пг/мл, IL-2 - $4,88 \pm 1,5$ пг/мл, IL-4 - $0,030 \pm 0,027$ пг/мл, а IL-6 - $16,98 \pm 11,81$ пг/мл - перебіг туберкульозу оцінюють як тяжкий.

Ефективність способу доказана експериментально.

Згідно попереднього скринінгу тиреоїдної патології хворі були розділені на дві групи: група 2 (хворі з нормальною ехоструктурою ЩЗ) і група 3 (хворі з патологічною ехоструктурою ЩЗ). Групу 1 склали здорові особи.

При дослідженні гормонального профілю у хворих із вперше діагнованим туберкульозом (ВДТБ) і нормальною структурою ЩЗ виявлені низьконормальні значення Т4св. У хворих ВДТБ з патологією ЩЗ (група 3) цей показник опустився до пограничного значення. При порівнянні середніх значень вільного тироксину виявлене достовірне зниження його рівня в групі хворих з патологією ЩЗ.

Рівень вмісту ТТГ у системному кровотоку в групі хворих ВДТБ із нормальною ехоструктурою ЩЗ знаходився в межах фізіологічної норми. Рівень ТТГ у групі хворих ВДТБ із патологією ехоструктури ЩЗ вірогідно підвищувався в порівнянні з групою 1. Останні рекомендації Національної академії клінічної біохімії США пропонують звузити діапазон норми для рівня ТТГ від 0,4 до 2,5 мМЕ/л [Brabant G. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? / G. Brabant, P. Beck-Peccoz, B. Jarzab et al. // Eur. J. of Endocrinol. - 2006 - V.154. - P. 633-637; Ladel C.H. Lethal tuberculosis in interleukin-6 deficient mutant mice / C.H. Ladel, C. Blum, A. Dreher et al // Infect. Immun. - 1997 - V.65 - P. 4843-4849.], тому що в 95 % з обстежених осіб рівень ТТГ складає $2,12$ мМЕ/мл [Hollowell J.G. 2002 serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National

Health and Nutrition Examination (NHANES 111) / J.G. Hollowell, N.W. Staehling, W.D. Flanders et al. // J. Clin. Endocrinol. Metabol. - 2002 - V.87 - P. 489-499.]. «Нормально» високий рівень ТТГ відображає найбільш ранню легку тиреоїдну недостатність [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 / A. Waise, H.C. Price / Ann. Clin. Biochemistry. - 2009 - V.46. - P. 93-98.]. Таким чином, рівень ТТГ можна вважати маркером мінімальної тиреоїдної патології. Рівні вмісту антитіл до тиреоглобуліну (ТГ) з вірогідністю підвищувалися в обох групах хворих ВДТБ у порівнянні з групою 1 здорових осіб без достовірної різниці цього показника між групами 2 і 3. Вміст антитіл до ТПО виріс більш ніж у 4 рази в групі хворих із ВДТБ та патологією ехоструктури ЩЗ в порівнянні зі здоровими особами і хворими з ВДТБ та нормальною ЩЗ.

Таким чином встановлено, що у хворих групи 3 у порівнянні з хворими групи 2 відзначалися більш низькі значення Т4св, підвищений рівень ТТГ, а також підвищення рівнів антитіл до ТГ і до ТПО. Зміна тиреоїдного профілю у хворих з патологічною ехоструктурою ЩЗ є маркером патологічного стану тиреоїдного обміну, що приводить надалі до прогресуючого зниження функції ЩЗ.

При порівняльній оцінці тяжкості клінічних проявів установлений більш тяжкий перебіг туберкульозного процесу у осіб з патологічними змінами ехоструктури ЩЗ. Крім того, у хворих із ВДТБ установлена негативна кореляція між рівнем вмісту Т4св і тяжкістю клінічного перебігу туберкульозу ($r = -0,389$).

При вивченні цитокінового профілю (табл. 1) в групах хворих з ВДТБ легень встановлено значне підвищення в порівнянні з контролем рівнів ФНП- α (з $0,53 \pm 0,81$ у групі 1 до $60,84 \pm 25,01$ у групі 2 і до $30,77 \pm 16,77$ пг/мл у групі 3) і IL-6 (з $2,05 \pm 0,59$ у групі 1 до $51,87 \pm 33,54$ у групі 2 і $51,87 \pm 33,54$ пг/мл у групі 3). Вміст інтерферону- γ (ІФН- γ) помірковано зріс в порівнянні з контролем у групі 2 (з $2,03 \pm 0,81$ до $3,74 \pm 2,45$ пг/мл) і знизився до $1,22 \pm 0,81$ пг/мл у групі 3. Рівень IL-2 у порівнянні з контролем підвищився з $0,80 \pm 1,59$ пг/мл у групі 1 до $7,08 \pm 1,97$ пг/мл у групі 2 і $4,88 \pm 1,05$ пг/мл у групі 3. Рівень IL-4 підвищився в порівнянні з контролем з $0,001 \pm 0,001$ пг/мл до $0,002 \pm 0,003$ у групі 2 і до $0,030 \pm 0,027$ у групі 3. При порівняльному вивченні цитокінового профілю в групах 2 і 3 хворих із ВДТБ у осіб з патологічними змінами ехоструктури ЩЗ встановлений більш низький рівень значень усіх досліджуваних цитокінів у порівнянні з особами без патологічних змін ехоструктури ЩЗ.

Таблиця

Показники цитокинового профілю у хворих з ВДТБ в залежності від ехоструктури щитоподібної залози

Показник (пг/мл)	Група 1 (здорові особи) (n=10)	Група 2 (ВДТБ) (n=21)	Група 3 (ВДТБ+патологічні зміни ехоструктури ЩЗ) (n=22)	Коефіцієнт вірогідності
ФНП- α	0,53 \pm 0,81	60,84 \pm 25,01	30,77 \pm 16,77	P _{1,2} <0,05 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05
ІНФ- γ	2,03 \pm 0,81	3,74 \pm 2,45	1,22 \pm 0,81	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05
IL-2	0,80 \pm 1,59	7,08 \pm 1,97	4,88 \pm 1,05	P _{1,2} <0,05 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} >0,05
IL-4	0,001 \pm 0,001	0,002 \pm 0,003	0,030 \pm 0,027	P _{1,2} >0,05 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05
IL-6	2,05 \pm 0,59	51,87 \pm 33,54	16,98 \pm 11,81	P _{1,2} <0,05 P _{1,3} <0,05 P _{2,3} <0,05

Рівень ФНП- α значно виріс у групах хворих з ВДТБ (у 120 разів у хворих без патологічних змін ехоструктури ЩЗ і в 60 разів у хворих з патологічними змінами ехоструктури ЩЗ) у порівнянні зі здоровими особами. Підвищення рівня вмісту ФНП- α характерно для хворих прогресуючим туберкульозом і є важливим чинником, що забезпечує специфічний клітинний імунітет, формування туберкульозної гранулеми, блокування мікобактеріальної дисемінації. У хворих з ВДТБ із патологічними змінами ехоструктури ЩЗ рівень ФНП- α вдвічі нижче значень цього показника ніж у хворих без патологічних змін ехоструктури ЩЗ. Рівень ІНФ- γ залишався в межах допустимих значень у хворих обох груп. Однак, концентрація ІНФ- γ в 2,5 рази була нижче в групі хворих з ВДТБ із патологією ЩЗ при порівнянні з групою ВДТБ із нормальним тиреоїдним статусом. Враховуючи, що тироксин є потенційним індуктором ІНФ- γ , більш низькі значення рівня Т4св у хворих групи 3 припускають взаємозв'язок продукції ІНФ- γ з рівнем тироксину в системному кровотоку хворих з ВДТБ. Вміст IL-2 у хворих із ВДТБ легень зменшувався в 2,5 рази у осіб з патологією ЩЗ у порівнянні з хворими ВДТБ із нормальним тиреоїдним статусом. Рівень IL-4 у хворих із ВДТБ без патології ЩЗ практично не змінився в порівнянні з контрольною групою і виявився в 30 разів вище у хворих із ВДТБ і патологією ЩЗ, що є несприятливою подією для формування імунної відповіді на туберкульозну інфекцію. Встановлено зростання рівня IL-6 у хворих з ВДТБ у групі 2 і його зниження в 2,5 у хворих із ВДТБ у групі 3 у порівнянні з групою 2, що підтверджує факт підвищення сироваткового рівня IL-6 у хворих активним туберкульозом як прояву захисної реакції на туберкульозну інфекцію. Встановлена позитивна кореляція між значеннями рівня IL-6 і значеннями рівня вмісту Т4св в обох групах хворих із ВДТБ (відповідно $r = 0,375$; $p < 0,05$ у групі 2 і $r = 0,463$; $p < 0,05$ у групі 3), що узгоджується з результатами позитивної кореляції між IL-6 і Т4св у

гіпотиреоїдних хворих. При вимірі рівнів загального трийодтироніну і тироксину і маркерів імунного статусу у здорових людей концентрації тиреоїдних гормонів асоціювалися з маркерами запалення, експресією IL-6 активованими моноцитами і рецепторами CD+T-лімфоцитів. Ці результати доводять факт регуляції тиреоїдними гормонами цитокинової продукції.

Ефективність способу ілюструють наступні приклади.

Приклад 1. Хворий Л., 22 роки, знаходився на лікуванні в стаціонарі протитуберкульозного диспансеру з діагнозом: Вперше діагностований туберкульоз легень (інфільтративний) Деструкція +, МБТ+, М+, К+, Резистентність -, Гістологія 0, Категорія 1, Когорта 1/2010.

Дані обстеження при надходженні:

УЗД щитоподібної залози: патології не виявлено.

Гормональний профіль: Т4 - 13,42 пмоль/л; ТТГ - 2,09 мкМЕ/мл; антитіла до тиреоглобуліну і до тиреопероксидази - не виявлені.

Цитокиновий профіль: ФНП- α - 61,48 пг/моль; ІНФ- γ - 4,31 пг/моль; IL-2 - 8,06 пг/моль; IL-4 - 0,002 пг/моль; IL-6 - 52,07 пг/моль.

Проведено інтенсивну фазу хіміотерапії в стандартному режимі: ізоніазид + рифампіцин + стрептоміцин + піразинамід + етамбутол (60 доз).

До кінця інтенсивної фази хіміотерапії зникли симптоми інтоксикації, припинилося бактеріовиділення (мікроскопічно), рентгено-томографічно підтверджено загоєння деструкції.

Приклад 2. Хворий Т., 23 роки, знаходився на лікуванні в стаціонарі протитуберкульозного диспансеру з діагнозом: Вперше діагностований туберкульоз легень (інфільтративний). Деструкція +, МБТ+, М+, К+, Резистентність -, Гістологія 0, Категорія 1, Когорта 3/2010. Аутоімунний тиреоїдит (атрофічний варіант).

Дані обстеження при надходженні:

УЗД щитоподібної залози: гіпоплазія щитоподібної залози.

Гормональний профіль: Т4 - 9,21 пмоль/л; ТТГ - 3,65 мкМЕ/мл; антитіла до тиреоглобуліну - 39,25 Од/мл; антитіла до тиреопероксидази - 51,63 Од/мл.

Цитокіновий профіль: ФНП- α - 28,74 пг/моль; ІНФ- γ - 1,02 пг/моль; ІЛ-2 - 1,38 пг/моль; ІЛ-4 - 0,052 пг/моль; ІЛ-6 - 3,80 пг/моль.

Проведено інтенсивну фазу хіміотерапії в стандартному режимі: ізоніазид + ріфампіцин + стрептоміцин + піразинамід + етамбутол (60 доз). ;

До кінця інтенсивної фази хіміотерапії зникли симптоми інтоксикації, однак, бактеріовиділення продовжувалося, рентгено-томографічно продовжувала визначатися деструкція. Бактеріовиділення припинилося тільки після продовження лікування.