

УДК 616.441+616-002.5

Гипотиреоз у больных туберкулезом, получающих тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат

О.Н. Потанина

Санкт-Петербургский государственный университет

Hypothyroidism in tuberculosis patients receiving thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate therapy

O. Potanina

St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2018 г.

Резюме

Гипотиреоз — известный побочный эффект лечения МЛУ-туберкулеза. Только в нескольких исследованиях описывается данный синдром при назначении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората. Выполнено ретроспективное обследование 14 больных туберкулезом, получавших тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат. В качестве группы сравнения выбраны 10 пациентов с гипотиреозом, но без туберкулеза. Несмотря на значительное повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) у больных туберкулезом (до 185 мМЕ/л, среднее значение 59,1 против 8,7 в группе сравнения) только жалобы на отечность лица, снижение аппетита и раздражительность выявлялись достоверно чаще в основной группе. Повышение концентрации ТТГ обнаруживалось в среднем через 86 дней от старта терапии. Из лабораторных показателей, изменяющихся при дефиците тиреоидных гормонов, только концентрация гемоглобина была достоверно ниже у больных туберкулезом. Гипотиреоз у больных туберкулезом корригировался большими дозами левотироксина (96,4 против 72,5 мкг), но относительно уровня ТТГ — меньшими, чем в группе сравнения. Отмена тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората не требовалась. Рекомендуется ежемесячно контролировать тиреоидный статус при лечении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлоратом.

Ключевые слова: МЛУ-туберкулез, ШЛУ-туберкулез, тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, Перхлорон®, лекарственно-индуцированный гипотиреоз

Summary

Hypothyroidism is a known side effect of treatment of MDR-tuberculosis. Only a few studies describe this syndrome due to thioureidoiminopyridinium perchlorate. A retrospective study of 14 tuberculosis patients receiving thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate was performed. As a comparison group, 10 patients with hypothyroidism were selected, but without tuberculosis. Despite a significant increase in the level of thyroid-stimulating hormone (TSH) in patients with tuberculosis (up to 185 mIU/L, an average of 59.1 versus 8.7 in the comparison group), only complaints of facial swelling, decreased appetite and irritability were detected more often reliably in the main group. Increased concentrations of TSH were detected on average 86 days after the start of therapy. Of laboratory parameters that change with thyroid hormone deficiency, only hemoglobin concentration was significantly lower in patients with tuberculosis. Hypothyroidism in patients with tuberculosis was corrected by large doses of levothyroxine (96.4 vs. 72.5 µg), but with respect to the level of TSH — lower than in the comparison group. The elimination of thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate was not required. The

thyroid status should be monitored monthly during the treatment with thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate.

Введение

Известно, что включение в состав противотуберкулезной терапии ПАСК, этионамида и протионамида может приводить к развитию гипотиреоза [1–4]. Зачастую данный синдром имеет неявные проявления, а даже если такие симптомы, как слабость, утомляемость, сухость кожи, выпадение волос, нарушение сна, раздражительность становятся выраженными, они могут быть расценены как проявления основного заболевания.

Об индуцированном ПАСК гипотиреозе впервые было сообщено в 1951 г. [5], спустя 5 лет после внедрения препарата в клиническую практику. Первое сообщение о развитии данного осложнения при терапии этионамидом было сделано в 1965 г. [6]. Долгое время данное нежелательное явление противотуберкулезной терапии считалось очень редким, сообщалось о единичных случаях. В 1998 г. впервые описан случай гипотиреоза при лечении обоими препаратами [7].

На данный момент очевидно, что при лечении МЛУ- и ШЛУ-туберкулеза дефицит тиреоидных гормонов развивается нередко: от 10% [8] до 40% [9] случаев. Исследователи из Лесото заявили о неожиданно высоком показателе — 69%, но более половины наблюдаемых были ВИЧ-инфицированными [4]. Известно, что антиретровирусная терапия также может приводить к нарушению функционирования щитовидной железы [3].

В 2012 г. в России был зарегистрирован тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, эффективность которого была продемонстрирована в отечественных исследованиях [10, 11]. Сообщается, что у 16,1–24% больных, получающих комбинацию ПАСК, этионамид/протионамид и тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат, развивается гипотиреоз [11, 12]. В группе пациентов, принимающих изучаемый препарат, достоверно чаще было диагностировано данное эндокринное нарушение по сравнению с группой принимающих только ПАСК и этионамид/протионамид из «гипотиреозогенных» препаратов [13].

Нами было замечено наличие в молекуле тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората остатка тиомочевины (рис. 1), которая является ингибитором тиреопероксидазы и может нарушать синтез гормонов щитовидной железы. Данный фрагмент содержит в своей структуре и тиреостатики: пропилтиоурацил

Keywords: MDR-tuberculosis, XDR-tuberculosis, thioureidoiminomethylpyridinium perchlorate, Perchlozone®, drug-induced hypothyroidism

и тиамазол. Также известно, что перхлорат-анион нарушает транспорт йода в тиреоцит и используется в виде перхлората калия для лечения гипертиреоза.

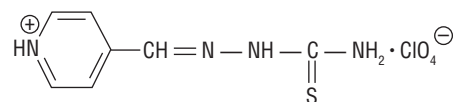


Рис. 1. Химическое строение тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората

Учитывая особенности строения изучаемого препарата, частое сочетание его с ПАСК и тионамидами, возможно нарушение функционирования щитовидной железы при включении тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в состав противотуберкулезной терапии.

Цель исследования

Определить особенности гипотиреоза у больных туберкулезом, получающих тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат.

Материалы и методы исследования

Выполнено ретроспективное сплошное исследование по материалам медицинских карт пациентов, обратившихся к эндокринологу в СПб НИИ фтизиопульмонологии с января 2015 по декабрь 2016 г.

В 1-ю (основную) группу были включены 14 пациентов — 7 мужчин и 7 женщин, средний возраст 27±9,0 лет.

Критерии включения:

- подтвержденный диагноз туберкулеза легких;
- наличие тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората в составе противотуберкулезной терапии;
- зафиксированное хотя бы однократно увеличение уровня ТТГ выше верхней границы нормального диапазона.

Критерии исключения:

- заболевания щитовидной железы в анамнезе;
- аутоиммунный тиреоидит;
- ВИЧ-инфекция.

Среди клинических форм преобладали деструктивные формы туберкулеза легких (инфильтративный — 50% и фиброзно-кавернозный — 43% случаев), диссеминированный туберкулез легких был

диагностирован в 7% случаев. Микобактерии в мокроте выявляли в 64,3% случаев. При рентгенологическом исследовании наиболее часто наблюдали односторонние изменения — 85,7% случаев, распад легочной ткани — 35,7%, состояние после пневмоэктомии — 21,4%, после лобэктомии — 7,1%.

Устойчивость МБТ к рифампицину и изониазиду (МЛУ) обнаружена во всех случаях. У 57,1% наблюдаемых микобактерии обладали широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ).

Пациенты принимали различные комбинации лекарственных средств: 100% — циклосерин, 92,9% — фторхинолоны (левофлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин), 85,7% — ПАСК, 78,6% — пиразинамид, 71,4% — амоксициллин + клавулановая кислота, 50% — капреомицин, 35,7% — этамбутол, по 28,6% — линезолид, меропенем, протионамид, 14,3% — бекдаквилин, 7,1% — кларитромицин. По показаниям назначались нестероидные противовоспалительные средства, антигистаминные препараты, преднизолон, церукал, мелаксен, витамины группы В, муколитики, блокаторы протонной помпы, этамзилат. Все наблюдаемые получали тиауреидоиминометилпиридиния перхлорат в суточной дозе 0,4–0,8 г, что соответствовало 8,6–10,5 мг/кг. Препарат принимался перорально однократно в сутки.

Для сравнения была сформирована 2-я группа, куда были включены 10 пациентов, обратившихся к эндокринологу в СПб НИИ фтизиопульмонологии на амбулаторный прием.

Критерий включения:

- зафиксированное хотя бы однократно возрастание уровня ТТГ выше верхней границы нормального диапазона.

Критерий исключения:

- наличие туберкулеза или подозрения на данное заболевание;
- ВИЧ-инфекция.

В группе сравнения преобладали женщины (80%), средний возраст $38 \pm 10,9$ года. Основной причиной гипотиреоза был аутоиммунный тиреоидит (70%), у 20% — диффузный узловой нетоксический зоб и у 10% — диффузный нетоксический зоб. Пациенты 2-й группы не принимали постоянно лекарственных средств.

Функционирование щитовидной железы оценивалось с помощью иммуноферментного анализа венозной плазмы крови — определялось содержание тиреотропного гормона (ТТГ) и гормонов щитовидной железы, антител к тиреопероксидазе ($AT_{\text{ТПО}}$). ТТГ определялся с использованием хемиллюминесцентного анализатора ELECSYS 2010, Roche Diagnostics.

Жалобы пациентов анализировались согласно записям лечащего врача, эндокринолога и других

специалистов. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле СКД-EPI, которая помимо концентрации креатинина в сыворотке крови учитывает пол, возраст, массу тела и рост пациента. У 85,7% обследованных выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы.

В настоящей работе данные представлены в виде $M \pm \delta$, где M — средняя арифметическая, δ — среднее квадратическое отклонение. Достоверность различий между сравниваемыми величинами определялась с помощью параметрического t -критерия Стьюдента. Разница показателей считалась достоверной при $p < 0,05$. Связь между показателями оценивалась с помощью коэффициента корреляции (r), при $r = 0$ считалось, что связи нет, при $r < 0,3$ связь слабая, при $0,3 \leq r \leq 0,7$ — умеренная, при $r > 0,7$ — связь между показателями сильная.

Результаты и их обсуждение

У больных туберкулезом выявлено существенное повышение уровня ТТГ — до 185 мМЕ/л, среднее значение — $59,1 \pm 51,1$ мМЕ/л, что существенно выше, чем в исследованиях, проведенных в Индии (12,9 мМЕ/л [1]) и Томске (25,0 мМЕ/л [14]), где пациенты получали только ПАСК и этионамид. Во 2-й группе данный показатель составил $8,7 \pm 3,2$ мМЕ/л. Различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы ($p < 0,002$). В 1-й группе у большинства пациентов (71,4%) гипотиреоз был манифестным, во 2-й группе — субклиническим (80%). Между суточной дозой тиауреидоиминометилпиридиния перхлората и уровнем ТТГ выявлена умеренная положительная корреляционная связь ($r = 0,38$). Полученные результаты статистически незначимы ($p > 0,1$).

Несмотря на существенные различия между группами в концентрации ТТГ, только три симптома гипотиреоза встречались у больных туберкулезом достоверно чаще ($p < 0,05$): пастозность/отечность лица (85,7 и 10%), раздражительность (28 и 0%) и снижение аппетита (35,7 и 0%). Наиболее часто больные обеих групп жаловались на слабость (85,7 и 50%).

Содержание $AT_{\text{ТПО}}$ у всех пациентов 2-й группы было в норме (менее 5,6 Ед/мл).

В среднем от начала получения тиауреидоиминометилпиридиния перхлората до обнаружения повышенного уровня ТТГ проходило $86,1 \pm 33,5$ дня, что значительно меньше, чем в наблюдениях групп, получающих только ПАСК и тионамиды, — 153–324 дня (в среднем 215) [1, 2, 4, 14, 15]. В течение первого месяца терапии ни у кого гипотиреоз диагностирован не был, у большинства (69,2%) наблюдаемых повышенный уровень ТТГ был обнаружен на втором и третьем месяце лечения.

Щитовидная железа по результатам УЗИ была увеличена у 41,7% больных туберкулезом и у 10% пациентов контрольной группы ($p < 0,1$).

Известно, что выраженность гипотиреоза не всегда коррелирует с уровнем ТТГ. Для оценки тяжести нарушения функционирования щитовидной железы предпочтительнее определять концентрации свободных T_3 и T_4 [16]. У двух больных туберкулезом, которым определяли свободные фракции гормонов щитовидной железы, содержание общего T_3 и общего T_4 оказалось ниже нижнего предела обнаружения (менее 0,62 нмоль/л и менее 12,9 нмоль/л соответственно, при ТТГ 77,6 и 126 мМЕ/л).

Рассчитанная СКФ у больных туберкулезом в 58,3% случаев была менее 90 мл/мин/1,73 м², в 25% — менее 60 мл/мин/1,73 м². Оказалось, что у больных туберкулезом между СКФ и уровнем ТТГ имеется сильная отрицательная связь ($r = -0,77$; $p < 0,01$) (рис. 2). Известно, что при гипотиреозе повышается концентрация креатинина и снижается СКФ, то есть полученная зависимость может быть следствием увеличения тяжести гипотиреоза с повышением уровня ТТГ в данной группе.

Между частотой сердечных сокращений и уровнем ТТГ также была обнаружена отрицательная корреляционная связь ($r = -0,64$; $p < 0,01$). Связи между ТТГ и значениями других показателей, изменяющихся при снижении содержания тиреоидных гормонов (концентрации гемоглобина, глюкозы, общего холестерина, АЛТ, АСТ), выявлено не было. Значимых различий в данных показателях между группами также не было обнаружено за исключением концентрации гемоглобина, которая у больных туберкулезом была ниже (113,9±9,0 г/л против 133,7±12,5 г/л; $p < 0,001$).

При подтверждении гипотиреоза назначалась заместительная терапия левотироксином, противо-

туберкулезная терапия не изменялась. В основной группе для восстановления клинически эутиреоидного статуса требовалось в среднем $96,4 \pm 30,8$ мкг левотироксина в сутки, в контрольной группе — $72,5 \pm 21,9$ мкг ($p < 0,05$). Но относительно среднего уровня ТТГ в изучаемых совокупностях гипотиреоз у больных туберкулезом корректировался «легче» (меньшей дозой тироксина). Требуемые дозы левотироксина не обязательно отражают степень дефицита тиреоидных гормонов в основной группе. Данное предположение основано на известном факте нарушения активности периферической дейодиназы у больных туберкулезом и снижении концентрации наиболее активного тиреоидного гормона T_3 [17], в связи с чем при лечении гипотиреоза могут требоваться большие дозы тироксина.

Для надежного определения тяжести гипотиреоза у больных туберкулезом, получающих тиауреидоиминометилпиридиния перхлорат, в дальнейшем необходимы исследования с определением концентрации гормонов щитовидной железы, креатинфосфокиназы, общего холестерина, времени релаксации ахиллова рефлекса как признанных маркеров тяжести гипотиреоза. В дальнейшем было бы также интересно сравнить эффективность монотерапии левотироксином и комбинированной терапии с трийодтиронином. Комбинированная терапия может оказаться более эффективной и экономически выгодной, так как у больных туберкулезом снижена активность периферической дейодиназы. Для выяснения, является ли нарушение тиреоидного статуса обратимым, необходимо дальнейшее наблюдение за пациентами после окончания лечения.

Целесообразно проводить скрининг ТТГ у всех пациентов, получающих тиауреидоиминометилпиридиния перхлорат, ежемесячно для своевременного обнаружения и коррекции гипотиреоза [18].

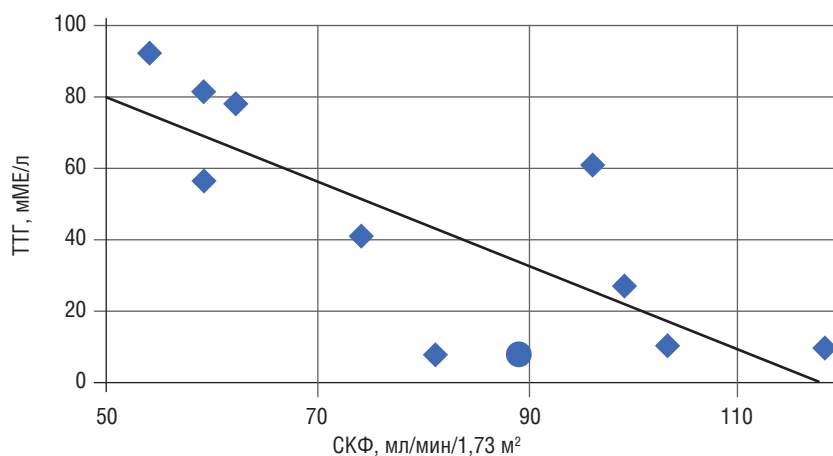


Рис. 2. Корреляция между уровнем ТТГ и СКФ

Список литературы

1. Akshata J.S., Swapna R., Chakraborty A., Somashekar M. Hypothyroidism in MDR-TB Treatment-Rare Occurrence, but a Major Concern // Egypt. J. of Chest Diseases and Tuberculosis. 2015. Vol. 64. P. 671–674. URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcdt.2015.03.022>.
2. Modongo C., Zetola N.M. Prevalence of hypothyroidism among MDR-TB patients in Botswana // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2012. Vol. 16, N 11. P. 1561–1562. doi: 10.5588/ijtld.12.0403.
3. Munivenkatappa S., Anil S., Naik B. et al. Drug-Induced Hypothyroidism during Anti-Tuberculosis Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Notes from the Field // Journal of tuberculosis research. 2016. Vol. 4, N 3. P. 105–110. doi: 10.4236/jtr.2016.43013.
4. Satti H., Mafukidze A., Jooste P.L. et al. High rate of hypothyroidism among patients treated for multidrug-resistant tuberculosis in Lesotho // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2012. Vol. 16, N 4. P. 468–472. doi: 10.5588/ijtld.11.0615.
5. Kjerulf J.K., Wolffbrandt G. Antithyroid effect of p-amino-salicylic acid and m-aminophenol // Acta Pharmacol. et Toxicol. 1951. Vol. 7, N 4. P. 376–380.
6. Drucker D., Eggo M.C., Salit I.E., Burrow G.N. Ethionamide-induced goitrous hypothyroidism // Ann. Intern. Med. 1984. Vol. 100. P. 837–839.
7. Soumakis S.A., Berg D., Harris H.W. Hypothyroidism in a patient receiving treatment for multidrug-resistant tuberculosis // Clin. Infect. Dis. 1998. Vol. 27, N 4. P. 910–911. doi.org/10.1086/517171.
8. Furin J.J., Mitnick C.D., Shin S.S. et al. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2001. Vol. 5. P. 648–655.
9. Elmahallawy I.I., Bakr R.M., Mabrouk A.A., Omar R.M. Treatment outcomes among patients with multi-drug resistant tuberculosis in abbasia chest hospital from July 2006 to June 2010 // Egypt. J. Chest. Dis. Tuberc. 2012. Vol. 61. P. 337–342. doi.org/10.1016/j.ejcdt.2012.08.018.
10. Павлова М.В., Виноградова Т.И., Яблонский П.К. История открытия и результаты клинических исследований нового противотуберкулезного препарата тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлорон) // Здоровье нации — новая стратегия. 2015. № 1 (31). С. 30–32. Павлова М.В., Виноградова Т.И., Яблонский П.К. История открытия и результаты клинических исследований нового противотуберкулезного препарата тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората (Перхлорон) // Здоровье нации — новая стратегия. 2015. N 1 (31). С. 30–32.
11. Chernokhaeva I., Pavlova M., Starshinova A. et al. Therapy of pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis using tioureidoiminomethylpyridinium perchlorate (Perchlozon) // Int. J. Tech. Res. Appl. 2015. Vol. 3. P. 59–62.
12. Беляева Е.Н., Чернохаева И.В., Старшинова А.А. и др. Спектр нежелательных реакций в комплексной терапии туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя при включении препарата Перхлорон // Туберкулез и болезни легких. 2015. № 7. С. 24. Beljaeva E.N., Chernokhaeva I.V., Starshinova A.A. et al. Spektr nezhelatel'nyh reakcij v kompleksnoj terapii tuberkuljoza organov dyhanija s mnozhestvennoj i shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'ju vozбудitelja pri vkljuchenii preparata Perhlozon // Tuberkuljoz i bolezni l'jogkih. 2015. N 7. S. 24.
13. Павлова М.В., Яковчук А.А., Чернохаева И.В. и др. Сравнительный анализ нежелательных реакций на фоне стандартной терапии туберкулеза органов дыхания при множественной лекарственной устойчивости возбудителя при включении препарата Перхлорон // III Конгресс национальной ассоциации фтизиатров. 2014. С. 101–102. Павлова М.В., Яковчук А.А., Чернохаева И.В. et al. Sravnitel'nyj analiz nezhelatel'nyh reakcij na fone standartnoj terapii tuberkuleza organov dyhanija pri mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivosti vozбудitelja pri vkljuchenii preparata Perhlozon // III Kongress nacional'noj asociacii ftiziatorov. 2014. S. 101–102.
14. Shin S.S., Pasechnikov A.D., Gelmanova I.Y. et al. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2007. Vol. 11, N 12. P. 1314–1320.
15. Chhabra N., Gupta N., Aseri M.L. et al. Analysis of thyroid function tests in patients of multidrug resistance tuberculosis undergoing treatment // J. Pharmacol Pharmacother. 2011. Vol. 2, N 4. P. 282–285. doi: 10.4103/0976-500X.85949.
16. Meier C., Trittbach P., Guglielmetti M. et al. Serum thyroid stimulating hormone in assessment of severity of tissue hypothyroidism in patients with overt primary thyroid failure: cross sectional survey // BMJ. 2003. Vol. 326, N 7384. P. 311–312.
17. Hill A.R., Schmidt J., Schussler G.C. Rapid changes in thyroid function tests upon treatment of tuberculosis // Tuberc. Lung. Dis. 1995. Vol. 3. P. 223–229.
18. Фтизиатрия. Национальные клинические рекомендации / под ред. П.К. Яблонского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 240 с. Ftiziatrija. Nacional'nye klinicheskie rekomendacii / pod red. P.K. Jablonskogo. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 240 s.

Поступила в редакцию 09.10.2017 г.

Сведения об авторе:

Потанина Ольга Николаевна — студентка медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: Tikbesch@mail.ru