



І.А. Боброва

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського АМН України», Київ

Динаміка змін щитоподібної залози при лікуванні хронічного гепатиту С

Ключові слова

Хронічний гепатит С, протівірусна терапія, небажані явища, щитоподібна залоза, цитокініндуковані тиреопатії.

Сучасна комбінована протівірусна терапія хронічного гепатиту С (ХГ-С) перетворила його з невиліковного «ласкавого вбивці» на виліковне захворювання. «HCV is curable» — ці слова стали девізом зустрічі EASL в Копенгагені у 2009 р. [8]. Дійсно, у кожного практикуючого вітчизняного гепатолога є достатня кількість пацієнтів з ХГ-С, у яких отримано повну ремісію і стійку вірусологічну відповідь (ВВ). Це стало можливим за рахунок розробки і впровадження в практику пегільованих препаратів інтерферонів (ІФН), які дали змогу значно підвищити ефективність лікування [2, 5, 10]. Однак стійка ВВ можлива тільки за умови ефективності та переносності протівірусної терапії (ПВТ). На сьогодні доведено більшу ефективність та безпеку пегільованого інтерферону альфа-2а порівняно з іншими ІФН [5, 12]. Крім кращих показників стійкої ВВ, при застосуванні пегільованого інтерферону альфа-2а у комбінації з рибавірином менше виражені такі побічні ефекти, як астения, втрата волосся, нудота, а також місцеві реакції [9].

Незадовільні переносність та якість життя під час ПВТ зумовлені насамперед небажаними явищами, серед яких найбільш проблемними і найменш вивченими на сьогодні є автоімунні ускладнення [4, 13]. До останніх належать автоімунні тиреодити, які отримали назву цитокініндукованих, або інтерфероніндукованих тиреопатій [1, 6, 7].

За даними зарубіжних джерел [11, 13], цитокініндуковані тиреопатії (ЦІТ) трапляються в 3–10 % пацієнтів, що одержують ПВТ, іноді — у 40 % [7, 11]. Є дані, що автоімунні захворювання щитоподібної залози (тиреодити та хвороба

Грейвса) належать до HLA-залежних захворювань, пов'язаних з генами системи HLA: HLA-B8, HLA-DR3 і HLA-DR5 [3], однак така діагностика в Україні є практично недоступною.

Метою дослідження була оцінка стану щитоподібної залози (ЩЗ) при проведенні ПВТ хворим на ХГ-С з визначенням динаміки та еволюції її змін.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 119 хворих на активну форму ХГ-С (RNA+) без попередньої офіційно діагностованої патології ЩЗ. Чоловіків було 52,1 % (62 особи), жінок — 47,9 % (57) віком від 19 до 66 років, середній вік — 39,3 року.

Відповідно до програми обстеження усім пацієнтам проведено лабораторне тестування перед ПВТ та ультрасонографічне дослідження органів черевної порожнини і щитоподібної залози за допомогою апарата Aloka-1000. Додатково у динаміці захворювання визначали рівень тиреотропного гормону (ТТГ) і антитиреоїдних антитіл (до тиреоглобуліну (АТТГ), тиреопероксидази (АТПО), до рецептора ТТГ), тиреоїдних гормонів — вільного тироксину (FT4) та трийодтиреоніну (FT3), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), імуноглобуліну Е (IgE), цитокіновий та імунологічний профілі.

Переважали генотипи 1 та 3 (табл. 1).

Обстежені хворі отримували ПВТ з пегільованими та лінійними ІФН іноземного та вітчизняного виробництва в комбінації з рибавірином протягом 6–12 міс. Лінійні ІФН призначали у перші 1–3 міс по 3 МО щодня, а далі по 3 МО через день.

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих (n = 119)

Показник	Кількість пацієнтів
Генотип	
1	62 (52,1 %)
2	12 (10,1 %)
3	40 (33,6 %)
Не встановлено ні 1, ні 2, ні 3	3 (2,5 %)
1В + 3А	1 (0,8 %)
1А + 2	1 (0,8 %)
Транзиторне підвищення АТ	39 (32,8 %)
Тиреопатія	21 (17,6 %)

Результати та обговорення

З небажаних явищ у пацієнтів найчастіше спостерігали гематологічні зміни різної інтенсивності, грипоподібний синдром після перших ін'єкцій ІФН та астеноневротичні прояви.

Ізольоване транзиторне непрогресуюче підвищення рівня тиреоїдних антитіл з 1,5 до 5 норм (до АТТГ та/або АТПО) мало місце в 32,8 % випадків (у 39 осіб). Воно не супроводжувалося порушенням функції ЩЗ (еутиреоз) та характерними для автоімунного тиреоїдиту (АІТ) змінами при ультрасонографічному дослідженні (за типом «субклінічної тиреопатії»).

У 21 (17,6 %) особи віком від 24 до 54 років діагностовано ЦІТ, серед них переважали жінки (16 осіб). Визначені такі варіанти тиреопатій:

1 варіант — тиреопатії з явищами АІТ без порушення функції ЩЗ — у 4 осіб в різні терміни ПВТ (троє з 1В генотипом і одна — з 3А генотипом, усі отримували пегільовані ІФН). У них спостерігалось стійке підвищення рівня АТТГ та АТПО > 5 норм з появою характерних ультрасонографічних змін, яке зберігалось після закінчення лікування. У однієї пацієнтки при тестуванні перед ПВТ уперше виявлено підвищення рівня АТТГ — 256 МО/мл, а через 3 міс лікування цей показник становив 1882 МО/мл (норма — до 40 МО/мл) при незмінених рівнях ТТГ, FT3 та FT4;

2 варіант — тиреопатії з явищами АІТ та з порушенням функції ЩЗ — в 11 осіб, переважно жінок (8), усі отримували пегільовані ІФН. У 6 пацієнтів порушення функції дебютувало маніфестним гіпертиреозом-тиреотоксикозом (зниження рівня ТТГ з 0,004 до 0,5 МО/мл, у середньому — 0,23 МО/мл, на тлі підвищення вмісту FT4 або FT3) з наступним розвитком гіпотиреозу. У 5 хворих тиреопатія виявлена на стадії гіпотиреозу. Можна припустити, що у них мала

місце попередня короткочасна стадія гіпертиреозу (≤ 1 міс), яка не була зафіксована лабораторними даними. Саме таку ЦІТ (з явищами цитокиніндукованого тиреоїдиту і характерною фазністю перебігу, коли короткотривалу фазу гіпертиреозу закономірно змінювала тривала і стійка фаза гіпотиреозу) спостерігали найчастіше. На нашу думку, ця ЦІТ є досить типовою патологією ЩЗ на тлі ПВТ (інтерферонотерапії). За перебігом вона подібна до добре вивчених післяпологового тиреоїдиту та аміодароніндукованого тиреотоксикозу, які належать до деструктивних тиреолітичних тиреоїдитів;

3 варіант — тиреопатії з порушенням функції ЩЗ без явищ АІТ (без підвищення рівня антитиреоїдних антитіл) — у 6 пацієнтів: у 3 (отримували лінійні ІФН) — гіперфункція, а у 3 (пегільовані ІФН) — гіпофункція.

Клінічно гіпертиреоз супроводжувався: гострим погіршенням самопочуття з пітливістю, нервозністю, емоційною лабільністю, серцебиттям та дискомфортом у ділянці серця, відчуттям тремору в тілі або кінцівках. Гіпертиреоз частіше виникав у жінок репродуктивного віку (24—47 років) з невеликою початковою масою тіла (від 47 до 64 кг), яка в процесі ПВТ ще зменшувалась. До тиреопатії з гіперфункцією особливо схильні жінки після пологів та у період лактації в найближчому анамнезі, перед менопаузою, коли в організмі відбувається інтенсивна гормональна перебудова. Для корекції застосовували β -адреноблокатори («Анаприлін» або метопролол, атенолол) та мікроелементи. Підвищення рівня антитіл до рецептору ТТГ спостерігали виключно при гіпертиреозі.

Серед клінічних ознак гіпотиреозу переважали: пастозність обличчя, особливо повік, рідше — рук, сильна слабкість, сухість шкіри, іноді швидке збільшення маси тіла та помірні парестезії. При рівні ТТГ понад 10 МО/мл обов'язково призначали левотироксин, а також засоби, які покращують метаболізм міокарда (мілдронат, «Панангін», «Предуктал» тощо).

Хвороба Грейвса не була підтверджена в жодному випадку.

На підставі аналізу випадків ЦІТ можна виділити такі групи ризику:

1. Особи з певною генетичною та імунологічною схильністю. (Наявність у близьких родичів автоімунних захворювань.)
2. Невелика маса тіла (можливо, але остаточно не доведено).
3. Пацієнти з тиреоїдною патологією, особливо АІТ до ПВТ.
4. Хворі з позатиреоїдною ендокринологічною патологією (синдроми поліендокринної патології тощо).

Таблиця 2. Динаміка лабораторних показників до, під час та після ПВТ

Показник	До ПВТ	1,5 міс ПВТ	3 міс ПВТ	4 міс ПВТ	5 міс ПВТ	6 міс ПВТ	3 міс після ПВТ	6 міс після ПВТ
ПВТ		Пегільований інтерферон-80 + рибаверин-800		Інтерферон 3 МО 3 рази на тиждень + рибаверин-800			—	—
RNA HCV	+	—	—	—	—	—	—	—
АЛТ, од/л	53,6	42,9	N	N	N	N	N	N
ТТГ, МО/мл (N – 0,4–4,0)	N	N	1,57	N	0,004↓	1,16	75,0↑	11,4↑
АТТГ, МО/мл (N – 0–40)	49	112↑	623↑	1336↑	1509↑	1272		2444
АТПО, МО/мл (N – до 35)	N	76,5↑	122	589↑		572↑		633↑
FT4, пмоль/л	N	N	N	N	29,35↑	0,83	0,3	1,44
FT3, пмоль/л	N		N			2,32		N
Антитіла до рецептора ТТГ, МО/л	0,2	N до 1			8↑	48	> 40	
Паратгормон, пг/мл (N – 10–69)	N	—	—	—	—		92,0↑	

Примітка. N – норма.

5. Жінки репродуктивного віку, особливо в періоді гормональної перебудови (пубертатний період, вагітність, лактація, перед менопаузою тощо).

Наводимо приклад типової ЦІТ (табл. 2).

Хвора Г., 28 років, двофазна ЦІТ.

Інші імунологічні показники: рівень ЦІК і IgE в нормі; вміст антинуклеарних антитіл одноразово підвищився в кінці ПВТ до 2,3 МО/мл; зафіксовано короткочасне зниження рівня CD3, CD8, CD16 та підвищення CD22 через місяць ПВТ; підвищення вмісту інтерлейкіну-4 (10,4 пг/мл при нормі до 2 пг/мл) та інтерлейкіну-8 (106–175 пг/мл при нормі до 10 пг/мл).

За даними ультрасонографічного дослідження наприкінці ПВТ (08.08.2008 р.) виявлено: «Ультрасонографічні ознаки дифузних структурних змін ЩЗ. Автоімунний тиреоїдит?».

У 6 пацієнтів гіпертиреоз через 1–3 міс перейшов у триваліший гіпотиреоз, а у 2 хворих після припинення ПВТ відбулося повне відновлення функції ЩЗ. Гіпофункція ЩЗ нормалізувалася повільно і ще повільніше нормалізувалися рівні АТТГ та АТПО.

Незважаючи на розвиток ЦІТ у 21 хворих, ВВ у процесі ПВТ була отримана у 19 пацієнтів, з них у 18 – швидка або рання. Два пацієнти виявилися «нон-респондентами», ще у одного з ранньою відповіддю (отримував лінійний ІФН) через 3 міс після завершення лікування виник вірусологічний рецидив. Чіткої залежності розвит-

ку ЦІТ від виду застосованого інтерферону не виявлено: вона спостерігалася навіть при низькодозовій ПВТ із застосуванням лінійних ІФН (3 МО через день з самого початку лікування). Можна припустити, що більше значення для її розвитку має генетична схильність, ніж конкретний препарат інтерферону, але це потребує подальших досліджень.

Висновки

При ПВТ хронічного гепатиту С існує ризик розвитку тиреопатій (у 17,6 % випадків), перебіг яких може мати різні варіанти. Найтипівішим є двофазний перебіг з явищами автоімунного тиреоїдиту.

До розвитку гіпертиреозу (тиреотоксикозу) більше схильні жінки репродуктивного віку з невеликою масою тіла в періоді активної гормональної перебудови.

У жодному випадку гіпертиреоз не зберігався після припинення протівірусної терапії.

Наявність антитиреоїдних антитіл з компенсованою функцією щитоподібної залози не слід розглядати як абсолютне протипоказання до ПВТ, однак, високі титри цих антитіл є предиктором прогресування патології залози та розвитку порушення її функції на тлі протівірусної терапії (ІФН).

Динамічний моніторинг стану ЩЗ є необхідним при ПВТ гепатиту С і в більшості випадків дає змогу мінімізувати прояви і наслідки тиреопатії та успішно завершити курс лікування.

Список літератури

1. Бурневич Э.З. Поражение щитовидной железы в ходе противовирусной терапии хронического гепатита С // Гепатол. форум.— 2006.— № 2.— С. 11—12.
2. Возіанова Ж.І. Вірусні гепатити // Інфекційні і паразитарні хвороби.— К: Здоров'я, 2001.— Т. 1.— С. 566—633.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология.— К, 2006.— 481с.
4. Игнатова Т.М. Качество жизни больных на противовирусной терапии // Гепатол. форум.— 2006.— № 2.— С. 4—8.
5. Лечение хронического гепатита С: настоящее и будущее // Клини. фармакол. и тер.— 2010.— № 1.— С. 5—9.
6. Никитин И.Г. Поражение щитовидной железы при противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов // Гепатол. форум.— 2006.— № 2.— С. 23—25.
7. Стригалева Н., Подзолков А., Фадеев В. Цитокининдуцированные тиреопатии // Врач.— 2005.— № 3.— С. 35—36.
8. Abstracts of the International Liver Congress. 44th Annual Meeting of the EASL; 22—26 April 2009; Copenhagen, Denmark 2009 // J. Hepatol.— 2009.— Vol. 50, suppl. 1.— 416 p.
9. Awad T., Thorlund K., Hauser G. et al. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alpha-2b in chronic hepatitis C: Systematic review of randomised trials // Hepatol.— 2009, Dec 23.
10. Consensus conference / Treatment of hepatitis C / Guidelines // Gastroenterol. Clin.Biol.— 2002.— Vol. 26.— P. B312—B320.
11. Fisemann F. Management of patients with chronic viral hepatitis who develop IFN-induced thyroid disorders // J. Clin. Endocr. Metabol.— 2005.— N 23.— P. 234—238.
12. Fried M.W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection // N. Engl. J. Med.— 2002.— N 347.— P. 975—982.
13. Pellicano R. et al. Autoimmune manifestations during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C // Minerva Gastroenterol. Dietol.— 2005.— Vol. 51.— P. 55—61.

И.А. Боброва

Динамика изменений щитовидной железы при лечении хронического гепатита С

Показана высокая эффективность комбинированной противовирусной терапии при лечении хронического гепатита С. Отмечено возникновение негативных явлений, в частности, поражение щитовидной железы по типу цитокининдуцированных тиреопатий.

I.A. Bobrova

The dynamics of thyroid gland changes in the process of chronic hepatitis C treatment

The article demonstrates the high efficacy of combined antiviral therapy for the treatment of chronic hepatitis C. The onset of the negative events has been marked, in particular, of the thyroid gland affection in a form of cytokine-induced thyroopathy.

Контактна інформація

Боброва Ірина Анатоліївна, к. мед. н., ст. наук. співр.
01015, м. Київ, вул. І. Мазеши, 23
Тел. (44) 280-17-22

Стаття надійшла до редакції 6 квітня 2010 р.