



І.А. Боброва

Центр сімейної медицини, Київ

Морфологічна оцінка стану щитоподібної залози у хворих на хронічний гепатит С при розвитку інтерферон-індукованих тиреопатій

Ключові слова

Щитоподібна залоза, тиреопатії, хронічний гепатит С, противірусна терапія, морфологічні зміни.

Лікування хронічного гепатиту С (ХГ-С) залишається складною проблемою сучасної гепатології. Препарати інтерферонів-альфа, які використовують для противірусної терапії (ПВТ) гепатиту С з 1989 р., спричиняють низку негативних явищ [13, 14]. Деякі негативні явища терапії, наприклад, гематологічні, добре відомі і мають чітко визначену тактику супроводу. Тиреоїдні негативні явища становлять проблему з урахуванням «преморбідного» стану щитоподібної залози (ЩЗ) у жителів України. За статистикою МОЗ, у 2011 р. в Україні поширеність патології ЩЗ дорівнювала 8 тис. на 100 тис. населення. Значна частка населення України через несприятливі чинники природного середовища страждає від ендемічного зоба [12]. У частини населення ЩЗ «скомпрометована» внаслідок екологічної катастрофи 1986 р. [9, 17]. Ці несприятливі екологічні чинники можна розцінювати як «національні» тригери патології ЩЗ.

Інтерферонотерапія та вірус гепатиту С (НСV) у світовій медицині вважають доведеними тригерами тиреоїдних розладів [8, 13]. Такі розлади часто ідентифікують як автоімунний тиреоїдит, однак відповідні морфологічні вітчизняні дослідження тканин ЩЗ практично відсутні. Між тим, тиреоїдит Хашимото (ТХ), який пізніше отримав назву «автоімунний тиреоїдит», вперше було виділено саме за морфологічними ознаками, і досі його діагностування не становить проблеми для морфологів [16]. Деякі

дослідники вважають, що доцільніше описувати ТХ як захворювання з певною морфологічною картиною [2, 3], тим більше, що його диференційний діагноз з хворобою Грейвса у морфологів також викликає менше проблем, ніж у клініцистів на підставі даних ультразвукової картини або рівня антитіл [1]. Характерна морфологічна картина автоімунного тиреоїдиту (АІТ) у 1912 р. стала підставою для виділення цієї нозології [16]. Під нею розуміють обширну інфільтрацію лімфоїдними клітинами з наявністю оксифільноклітинної трансформації тиреоїдного епітелію [2, 6]. Серед морфологів немає повної єдності, про що свідчить виділення морфологічних форм тиреоїдитів, які не мають односторонньої кореляції з клінічним діагнозом ТХ [1]. Так, М.Е. Бронштейн [7] виділяє три основних гістологічних варіанти ТХ: класичний (у двох формах — дифузний та дифузно-вузловий), хронічний лімфоматозний тиреоїдит і хронічний лімфоматозний струміт. Існує розподіл за морфологічними ознаками — хронічний і автоімунний тиреоїдит [3]. Описано також оксифільний, атрофічний, осередковий та інші типи тиреоїдитів [10]. Однак морфологічна картина ТХ відома і достатньо типова [1, 5, 15].

Мета дослідження — визначити варіанти морфологічних змін у щитоподібних залозах хворих на хронічний гепатит С, ускладнений розвитком інтерферон-індукованих тиреопатій під час комбінованої противірусної терапії.

Матеріали та методи

Діагноз ХГ-С та показання до противірусної терапії встановлювали на підставі загальноприйнятих критеріїв. Під час лікування в «контрольні» терміни, крім біохімічних та вірусологічних тестів, багаторазово (3–7 разів) визначали показники ЩЗ. Дослідження вмісту тиротропного гормону (ТТГ), вільних Т4-Т3, антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) та до тиреопероксидази (АТТПО) проводили за допомогою імунофлюоресцентного методу на автоматичному аналізаторі Immulite-1000 з використанням відповідних витратних матеріалів Siemens (Німеччина).

Під ультразвукографічним контролем проводили тонкогальну біопсію ЩЗ на базі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Морфологічні дослідження біоптату здійснювали на кафедрі інфекційних хвороб, Гепатологічному центрі, кафедрі патоморфології. Для патоморфологічного дослідження біопсійний матеріал фіксували в забуференому 10 % розчині формаліну і заливали в парафін. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі НМ 3600 (Microm Laborgerate GmbH, Німеччина) і санному мікротомі (Японія) виготовляли серійні зрізи завтовшки 4–5 мм, які використовували для стандартних патогістологічних досліджень. Патогістологічні зміни в ЩЗ досліджували в серійних парафінових зрізах біопсійного матеріалу, забарвлених гематоксиліном та еозином за стандартною методикою.

Статистичну обробку даних та їх аналіз здійснювали з використанням пакета програм SPSS, версія 17 та додатка Microsoft Office Excel 2007.

Загальну групу спостереження склали 294 хворих на хронічний гепатит С (RNA+), які були проліковані в поліклініці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України». Переважали мешканці київського регіону (з Києва та області – 76,7 %, з інших регіонів України – 23,3 %), з них 178 чоловіків і 116 жінок; середній вік чоловіків становив $(35,68 \pm 1,61)$ року, жінок – $(37,0 \pm 1,91)$ року. Середній вміст аланінамінотрансферази (АЛТ) – $(100,03 \pm 9,37)$ Од/л, аспартатамінотрансферази (АСТ) – $(58,22 \pm 65,5)$ Од/л, RNA HCV – $(5,9 \pm 4,4) \cdot 10^6$ МО/мл. Перший генотип вірусу встановлено у 57,48 % пацієнтів.

Комбіновану ПВТ здійснювали у більшості хворих (61,22 %) за допомогою комбінації пегільованих інтерферонів (α -2а або α -2в) з рибавирином за загальноприйнятими схемами.

У 255 (86,73 %) хворих на ХГ-С ознаки тиреопатії протягом ПВТ не спостерігали, ЩЗ не змінювалась (нормальна ЩЗ), вони увійшли у гру-

пу порівняння. Чіткі інтерферон-індуковані тиреопатії (ІТ) розвинулися у 39 (13,27 %) осіб з 294 пролікованих, переважно у жінок (33). Хворі з розладами ЩЗ склали основну групу.

Дані щодо вихідної активності амінотрансфераз наведено на рис. 1.

Результати та обговорення

У більшості пацієнтів з ІТ (29 осіб/74,36 %) тиреодні ускладнення перебігали з автоімунним компонентом у вигляді значного підвищення рівня антитиреодних антитіл (АТТГ і АТТПО) (таблиця). Дисфункцію ЩЗ різного типу при ПВТ зафіксовано у 38 (97,44 %) хворих з розвитком тиреопатій, у однієї пацієнтки гіпотиреоз манифестував уже після лікування на тлі прогресуючого зростання вмісту антитіл. У 16 (41,03 %) хворих тиреопатії мали двофазний перебіг – фаза гіпертиреозу в середньому через 1,5 міс переходила у фазу гіпотиреозу, яка тривала в 2–5 разів довше. Тому цих хворих ураховано як при гіпертиреозі, так і при гіпотиреозі. Двофазні інтерферон-індуковані тиреодні розлади за своїм перебігом та термінами розвитку нагадували післяпологовий АІТ, тим більше, що їх спостерігали винятково у жінок репродуктивного віку. У 22 (56,41 %) осіб тиреопатії мали монофазний перебіг – лише гіпертиреоз (7 осіб) або лише гіпотиреоз (15).

Тонкогальну біопсію проведено 11 пацієнтам з ІТ. У 8 з них спостерігали морфологічні зміни у ЩЗ, характерні для АІТ. Водночас у них зафіксовано прогресуюче підвищення рівня антитиреодних антитіл у процесі лікування. Макроскопічно ЩЗ збільшувалися в об'ємі, іноді – у кілька разів, поверхня їх була горбистою. На дотик ЩЗ були щільними, деякі хрящоподібної консистен-

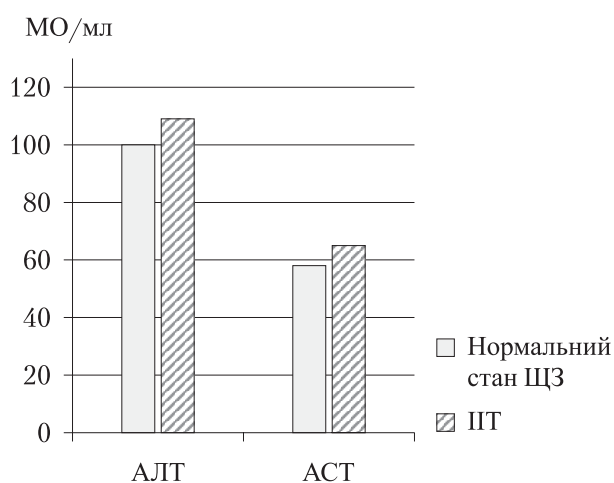


Рис. 1. Вихідний рівень амінотрансфераз у пацієнтів з нормальним станом ЩЗ і з ІТ

Таблиця. Основні показники ЩЗ у хворих без патології ЩЗ та з ПТ

Термін дослідження	ТТГ/TSH, мкМО/мл (норма – 0,4–4,0)	АТТГ, МО/мл (норма < 100)	АТТПО, МО/мл (норма < 50)
Хворі без патології ЩЗ			
До ПВТ (n = 255)	1,44 ± 0,09	35,94 ± 2,96	44,75 ± 5,22
Через 1 міс ПВТ (n = 202)	1,71 ± 0,15	41,28 ± 3,73	44,18 ± 6,01
Через 3 міс ПВТ (n = 204)	1,63 ± 0,15	40,14 ± 4,39	47,06 ± 6,33
Через 6 міс ПВТ (n = 242)	1,68 ± 0,13	41,03 ± 4,55	50,66 ± 6,6
Через 9–11 міс ПВТ (n = 123)	2,04 ± 0,28	51,20 ± 11,91	43,82 ± 10,33
Через 12 міс та пізніше (n = 23)	1,62 ± 0,44	83,28 ± 30,71	92,99 ± 58,54
ПТ (n = 39)			
До ПВТ	1,67 ± 0,14	75,48 ± 19,27	56,94 ± 7,41
Еутиреоз (n = 1)	3,11	1343	54,5
Гіпертиреоз (n = 23; 16 + 7)	0,02 ± 0,01*	338,53 ± 155,53*	406,86 ± 325,55*
Гіпотиреоз (n = 31; 16 + 15)	48,09 ± 10,12*	878,72 ± 336,73*	317,63 ± 141,08*

Примітка. * Різниця з усіма попередніми показниками ТТГ статистично значуща.

ції, поверхня розрізу – зерниста, білувато-жовтого кольору, з добре розвиненими прошарками сполучнотканинної строми. Мікроскопічно мали місце деструктивні зміни фолікулів різного ступеня вираженості, їх загибель та заміщення функціонально активної паренхіми залози лімфоїдною тканиною з формуванням лімфоїдних фолікулів з активними центрами реплікації та проліферацією сполучної тканини (рис. 2).

Також виявлялась оксифільноклітинна метаплазія, яка мала вогнищевий характер, а місцями охоплювала більшу частину епітелію. Визначалися ділянки регенераторної проліферації тиреоїдних клітин, які були представлені невеликими острівцями мікрофолікулярної та солідної будови. Такі острівці ми спостерігали у вогнищах альтерації функціонально активної паренхіми ЩЗ, які були оточені полями активних макрофагів. Скупчення макрофагів також виявляли серед ділянок деструктивних змін. Вираженість зазначених змін варіювала в різних ділянках ЩЗ.

Лімфоїдні фолікули мали великі центри розмноження лімфоцитів, які розташовувалися на певній відстані один від одного, в деяких ділянках мали зливний характер та утворювали суцільні поля, які склалися із лімфоїдних клітин та плазмоцитів, серед яких подекуди визначалися дрібні острівці новоутвореної залозистої тканини мікрофолікулярної, трабекулярної чи солідної будови, які зазнавали оксифільноклітинної трансформації різного ступеня вираженості (рис. 3).

Мали місце виражені деструктивні зміни фолікулів, які полягали в порушенні цілісності базальних мембран, унаслідок чого лімфоїдні, плазматичні клітини та макрофаги перебували в безпосередньому контакті з клітинами фоліку-

лярного епітелію, як з чужорідним агентом, та спричиняли його руйнування та загибель. Лімфоплазмоцитарні елементи в окремих ділянках мікропрепаратів «вбудовувались» у стінку фолікулів та визначались у вільному колоїді (рис. 4). Це супроводжувалося фокальною загибеллю клітин фолікулярного епітелію та десквамацією їх у порожнину фолікула. Такі деструктивні зміни зафіксовано як у звичайних, так і в оксифільних фолікулах. Усе це призводило до зменшення кількості функціонально активної паренхіми і розвитку сполучної тканини на її місці, а зрештою – до загибелі органа (рис. 3).

У 3 хворих, пролікованих препаратами інтерферону у складі комбінованої ПВТ з приводу хронічного гепатиту С, спостерігали зміни у ЩЗ, характерні для хронічних неспецифічних тиреоїдитів. Макроскопічно ЩЗ значно збільшені в розмірі зі збереженням нормальної конфігурації. На дотик ЩЗ щільні, на розрізі – зернистої будови, світло-рожевого кольору з численними білуватими вогнищами, які зливалися і утворювали великі ділянки світло-жовтого кольору. Мікроскопічно мала місце поширена інфільтрація тканини залози лімфоїдними клітинами, подекуди – з формуванням лімфоїдних фолікулів переважно без світлих центрів реплікації, також спостерігали вогнищеву оксифільноклітинну трансформацію тиреоїдного епітелію у дрібних фолікулах, оточених лімфоїдними клітинами, або у фолікулах, розташованих поряд з великими вогнищами лімфоїдної інфільтрації. Ступінь їх трансформації варіював (рис. 5).

У цих випадках мала місце вогнищева форма ураження ЩЗ. Оскільки цей процес мав тривалий перебіг, ми спостерігали вогнища фіброзу на

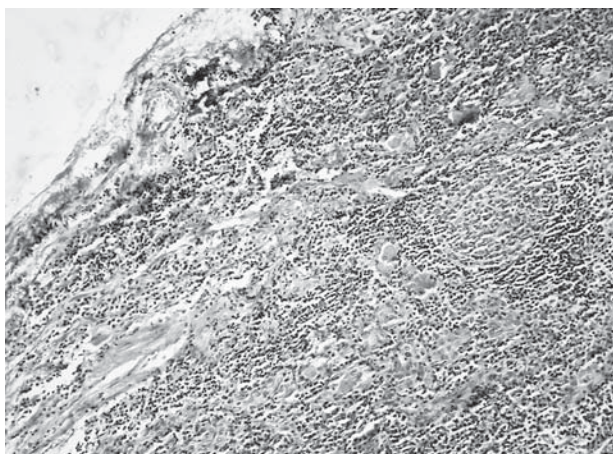


Рис. 2. Дифузна інфільтрація лімфоцитами паренхіми ЩЗ з руйнуванням та заміщенням її, утворенням лімфоїдних фолікулів зі світлими центрами. Візуалізуються ділянки фіброзу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

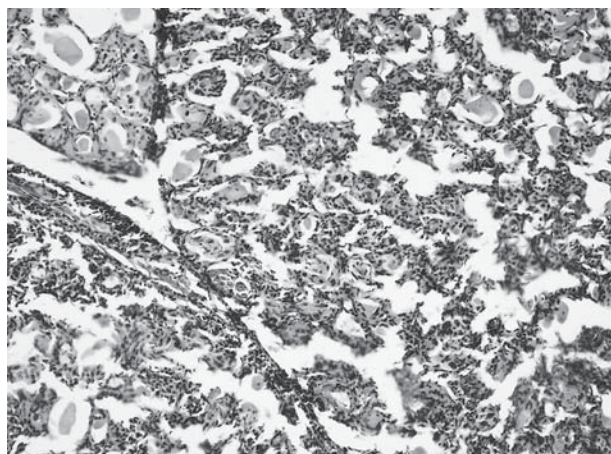


Рис. 3. Оксифільноклітинна метаплазія фолікулярного епітелію. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 200$

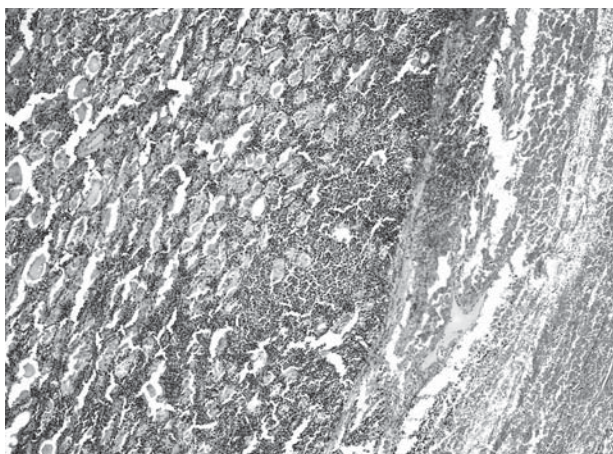


Рис. 4. Вогнище фіброзу з поширеним крововиливом. Дифузна масивна інфільтрація лімфоїдними клітинами паренхіми ЩЗ із заміщенням її. Поодинокі фолікули містять колоїд. Візуалізуються дрібні проліферати із дрібних безколоїдних фолікулів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

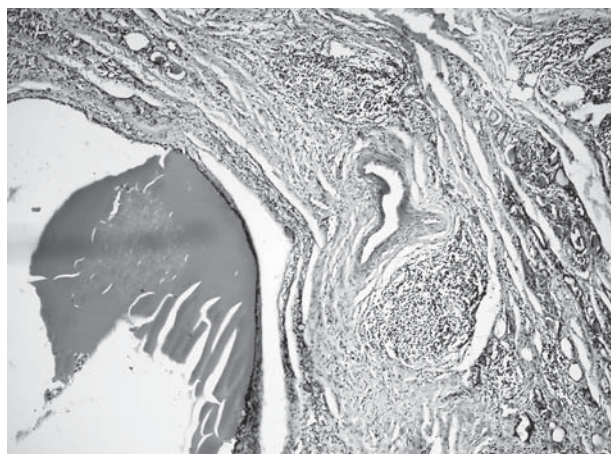


Рис. 5. Вогнищева лімфоїдна інфільтрація ЩЗ з утворенням лімфоїдних фолікулів без світлих центрів. Ділянки фіброзу, які заміщують функціонально активну паренхіму ЩЗ. Візуалізується кістозно змінений фолікул, заповнений щільним колоїдом. Забарвлення гематоксиліном та еозином. $\times 100$

місці загиблої функціонуючої паренхіми ЩЗ, серед якої визначалися скупчення лімфоїдних клітин (рис. 6).

У збереженій паренхімі зареєстровано дистрофічні зміни тиреоїдного епітелію у вигляді зернистої та балонної дистрофії тироцитів, поліморфізму ядер, десквамації тиреоїдного епітелію в порожнини фолікулів (рис. 7).

У перебігу АІТ виділяють три стадії [11, 15]. Перша – лімфоїдної інфільтрації, для якої характерна рясна лімфоцитарна та плазмоцитарна інфільтрація з утворенням у тиреоїдній тканині лімфоїдних фолікулів із центрами розмноження. Визначається у 20 % хворих на АІТ; друга – змішана стадія (у 64 % пацієнтів), за якої спостеріга-

ється лімфоїдна інфільтрація та ріст сполучнотканинних тяжів (прошарків) навколо та всередині фолікулів; третя стадія – склероз або фіброз ЩЗ. Визначається у 16 % хворих [11, 15]. Таким чином, виявлені морфологічні зміни при ІІТ під час ПВТ ХГ-С нагадували картину тиреоїдиту, особливо АІТ, на різних стадіях процесу і не мали особливостей, характерних лише для ІІТ.

Висновки

При лікуванні хворих на ХГ-С із застосуванням препаратів інтерферону у складі ПВТ відбувалися зміни у ЩЗ, характерні як для АІТ (у 8 пацієнтів), так і для хронічного неспецифічного тиреоїдиту (у 3).

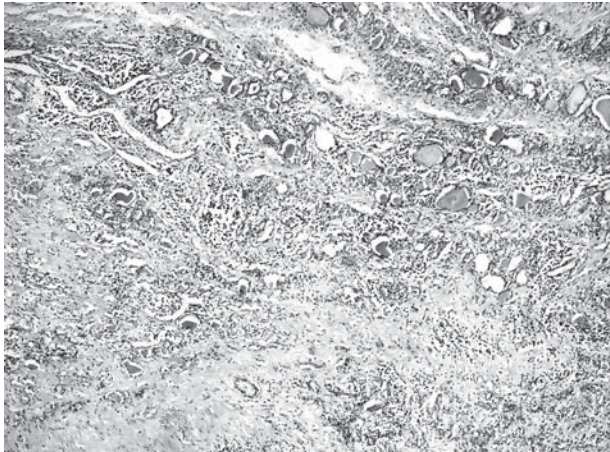


Рис. 6. Майже повне заміщення паренхіми ЩЗ оформленою фіброзною тканиною з численними вогнищами лімфоїдної інфільтрації. Візуалізуються поодинокі дрібні фолікули зі щільним колоїдом. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 100$

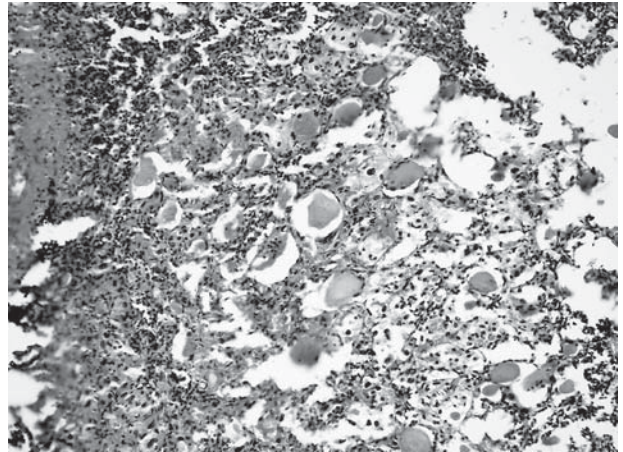


Рис. 7. Виражені дистрофічні зміни фолікулярного епітелію: ядерний поліморфізм, десквамація тироцитів, їх оксифільна метаплазія. Забарвлення гематоксилином та еозином. $\times 200$

У 8 хворих мав місце АІТ зі змінами у ЩЗ у вигляді дифузної лімфоплазмоцитарної інфільтрації з формуванням лімфоїдних фолікулів зі світлими центрами розмноження лімфоцитів, руйнування та атрофії тиреоїдних фолікулів, що пов'язано з продуктивним запаленням і формуванням сполучної тканини, вираженої оксифільноклітинної метаплазії.

У 3 хворих спостерігали хронічний неспецифічний тиреоїдит з такими мікроскопічними змінами, як (1) дифузна або вогнищева лімфоїдна інфільтрація тканини ЩЗ з утворенням лімфоїдних фолікулів, подекуди — з подразненими активними центрами; (2) заміщення функціую-

чої паренхіми оформленою фіброзною тканиною; (3) загальнодистрофічні та дегенеративні зміни фолікулярного епітелію, його оксифільна метаплазія у відповідь на запалення.

Морфологічні зміни у ЩЗ пацієнтів з гепатитом С та розвитком ІТ на тлі противірусної терапії не є характерними винятково для цих тиреоїдних розладів, а подібні до тиреоїдитів на різних стадіях патологічного процесу.

Перспективи подальших досліджень полягають у комплексному вивченні інтерферон-індукованих тиреопатій на тлі гепатиту С з розробленням патогенетично обґрунтованих методів корекції.

Список літератури

1. Болгов М.Ю. Хронический аутоиммунный тиреоидит как заболевание в практике врача // Укр. мед. часопис.— 2009.— № 2.— С. 47—50.
2. Бомаш Н.Ю. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы.— М.: Медицина, 1981.— 176 с.
3. Богданова Т.И., Козырицкий В.Г., Тронько Н.Д. Патология щитовидной железы у детей: Атлас.— К.: Чернобыльинтеринформ, 2000.— 160 с.
4. Боднар П.Н. Эндокринология.— Винница: Нова книга, 2007.— 344 с.
5. Браверманн Л.И. Болезни щитовидной железы / Пер. с англ.— М.: Медицина, 2000.— 432 с.
6. Бронштейн М.Э. Морфологические варианты аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // Проблемы эндокринологии.— 1991.— № 2.— С. 6—11.
7. Бронштейн М.Э. Морфологическая диагностика заболеваний щитовидной железы (лекция) // Проблемы эндокринологии.— 1999.— № 5.— С. 34—38.
8. Ворожбит О.Б. Особливості діагностики та перебігу хронічного гепатиту С з позапечінковими ураженнями: Автореф. дис. ...канд. мед. наук.— Львів, 2006.— 20 с.
9. Гайдаев Ю.А. Актуальные проблемы защиты здоровья и прав граждан, пострадавших от чернобыльской катастрофы // Журн. НАМН України.— 2011.— Т. 17, № 2.— С. 91—95.
10. Иванова О.И., Логвинов С.В., Соломатина Т.В. Особенности морфологии щитовидной железы при хроническом аутоиммунном тиреоидите // Сиб. онкол. журн.— 2006.— № 18 (2).— С. 71—75.
11. Молоствов Г.С., Данилова Л.И. Иммунологические аспекты патогенеза аутоиммунного тиреоидита // Мед. новости.— 1997.— № 4.— С. 3—10.
12. Хворостінка В.М., Лісовий В.М., Моїсенко Т.А., Журавльова Л.В. Клінічна ендокринологія / За ред. проф. В.М. Хворостінки.— К.: Медицина, 2009.— 542 с.
13. Antonelli A., Ferri C., Pampana A. et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C // Am. J. Med.— 2004.— N 117.— P 10—13.
14. Brok J., Gluud LL, Gluud C. Ribavirin plus interferon versus interferon for chronic hepatitis C // Cochrane Database of Syst. Rev.— 2010.— N 1. Art. No: CD005445. DOI: 10.1002/14651858.CD005445.pub2.
15. Geenen V, Warzee E, Moutschen M. et al. Autoimmune thyroiditis // Rev. Med. Liege.— 2001.— N 56 (2).— P 72—78.

16. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatosum Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) // Arch. Klin. Chir.— 1912.— N 97.— P. 219—248.
17. Tronko M.D., Brenner A.V., Olijnyk V.A. et al. Autoimmune thy-

roiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: results from the first screening cycle (1998—2000) // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2006.— N 91 (11).— P. 4344—4351.

И.А. Боброва

Морфологическая оценка состояния щитовидной железы больных с хроническим гепатитом С при развитии интерферон-индуцированных тиреопатий

Приведены результаты изучения морфологических изменений в щитовидных железах с помощью биопсии у пациентов с интерферон-индуцированными тиреопатиями, возникшими во время проведения противовирусной терапии хронического гепатита С. Установлены основные типы морфологических изменений, которые не являются характерными исключительно для данной патологии и подобны аутоиммунному тиреоидиту и/или неспецифическому тиреоидиту.

I.A. Bobrova

The morphologic evaluation of the state of thyroid gland in chronic hepatitis C patients at the development of interferon-induced thyropathy

The article presents the results of investigation of morphologic changes of thyroid gland in patients with interferon-induced thyropathy during antiviral treatment of chronic hepatitis C. The main types of morphologic changes have been established, which are not specific exclusively for this pathology. They are similar to autoimmune thyroiditis and/or non-specific thyroiditis. □

Контактна інформація

Боброва Ірина Анатоліївна, лікар вищої категорії, к. мед. н., ст. наук. співр.
02002, м. Київ, вул. Микільсько-Слобідська, 6в
Тел.: (44) 492-34-80, 492-34-80. E-mail: family-doctor@uldc.com.ua

Стаття надійшла до редакції 30 січня 2013 р.