



І.А. Боброва

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

До питання класифікації цитокініндукованих тиреопатій при хронічному гепатиті С

Ключові слова

Цитокініндуковані тиреопатії, хронічний гепатит С, протівірусна терапія, щитоподібна залоза, антитиреоїдні антитіла.

Проблема тиреоїдної патології є однією з провідних в охороні здоров'я в Україні, особливо після 1986 р., у зв'язку зі значною поширеністю, впливом на соматичний статус, репродуктивне здоров'я та інтелект населення [1, 4, 33, 34]. Серед патологій щитоподібної залози (ЩЗ) важливе місце посідає автоімунна патологія — автоімунний тиреоїдит та хвороба Грейвса [3, 5, 6, 11, 12, 36]. Дослідження останніх років встановили зв'язок цієї патології не лише з екологічними чинниками, а й з HCV-інфекцією. Так, доктор А. Антонеллі зі співавт. [16] досліджували розповсюдженість та особливості патології ЩЗ у 630 пацієнтів з хронічним гепатитом С (ХГ-С). У пацієнтів з ХГ-С значно частіше, ніж у контрольній групі неінфікованих осіб, виявляли зміни рівня тиреотропного гормону (ТТГ), вільних тироксину (FT4) та трийодтироніну (FT3), а також підвищені рівні антитиреоїдних антитіл. Лабораторні ознаки гіпотиреозу (вміст ТТГ понад 4 МО/мл) були більш поширеними серед HCV-інфікованих пацієнтів (13 %), ніж у контрольній групі (3–5 %). Антитиреоїдні антитіла — антитіла до тиреоглобуліну (АТТГ) та тиреопероксидази (АТТПО), як маркери автоімунного ураження, частіше виявляли при гіпотиреозі на тлі HCV-інфекції, ніж при еутиреозі. Автори зробили висновок, що гіпотиреоз та автоімунні захворювання ЩЗ частіше трапляються у пацієнтів з хронічним гепатитом С, навіть за відсутності цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми або інтерферонотерапії, ніж у неінфікованих осіб та пацієнтів з хронічним гепатитом В. Це пояснюється тим, що

вірус гепатиту С володіє високою імуногенністю, часто спричиняє автоімунні порушення ЩЗ, які поглиблює протівірусна або інтерферонотерапія [15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 32, 35].

Досі не розроблено класифікацію цитокініндукованих уражень ЩЗ з урахуванням терміну виникнення, особливостей клінічного та лабораторного перебігу [9].

Мета дослідження — на підставі власних даних визначити терміни виникнення цитокініндукованих тиреопатій (ЦІТ) у хворих на ХГ-С під час проведення протівірусної терапії (ПВТ), клініко-лабораторні особливості перебігу та порушення функції ЩЗ, удосконалити класифікацію цитокініндукованих тиреопатій.

Матеріали та методи

Проведено клініко-лабораторне обстеження і спостереження 294 хворих (178 чоловіків та 116 жінок) на ХГ-С під час комбінованої ПВТ. ХГ-С діагностували на підставі загальноновизнаних критеріїв. Усі хворі мали явища вірусної реплікації — RNA HCV(+), при генотипуванні виявлено переважання генотипу 1 HCV — у 170 осіб (57,82 %). Вік обстежених становив від 18 до 66 років, середній вік — $(36,01 \pm 1,26)$ року. В дослідження включали хворих на ХГ-С без супутньої декомпенсованої патології ЩЗ і тиреоїд-ектомії в анамнезі, коінфекції та цирозу печінки. З дослідження виключено 9 пацієнтів з діагностованим автоімунним тиреоїдитом на тлі нелікованого гепатиту С. Хворобу Грейвса в обстеженого контингенту не виявлено.

Маркери НС-вірусної інфекції виявляли методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем Orgenics. Для визначення вірусного навантаження та генотипу HCV використовували метод Real time PCR (полімеразно-ланцюгова реакція у режимі реального часу за допомогою тест-систем «АмпліСенс HCV» (Росія)).

У всіх хворих багаторазово в динаміці (4–7 разів залежно від тривалості лікування) визначали основні показники ЩЗ: ТТГ, АТТГ, АТТПО, антитіла до рецептора ТТГ [26]. Моніторинг здійснювали в такі контрольні терміни обстеження: до проведення ПВТ, через 1, 3, 6, 9 та 12 міс (при генотипі 1 HCV) та після закінчення лікування. При змінах цих показників додатково досліджували FT4 та FT3, тому що саме вільні форми T4 і T3, які не зв'язані з білковими структурами, вважають більш інформативними при порушенні функції ЩЗ [22].

Дослідження рівня ТТГ, FT4 та FT3, АТТГ, АТТПО проводили за допомогою імунофлюоресцентного методу на автоматичному аналізаторі Immulite-1000 з використанням відповідних витратних матеріалів фірми Siemens (Німеччина). Антитіла до рецептора ТТГ визначали на імунофлюоресцентному аналізаторі Mini Vidas (витратні матеріали Medizym T.R.A., Medipan). Для ультразвукографічного обстеження ЩЗ застосовували апарат Aloka-1000 (Японія), який працює в режимі реального часу та укомплектований лінійним електронним датчиком з робочою частотою 7,5 МГц. Для визначення об'єму залози використовували найпопулярніший у світовій практиці метод J. Brunn [19]. Для оцінки результатів визначення об'єму залози застосовували порівняння із середньогруповими показниками здорових осіб з урахуванням віку і статі [14].

Пацієнтам призначали загальноприйнятну комбіновану ПВТ: препарати інтерферону парентерально та рибавірин перорально (від 800 до 1200 мг на добу залежно від маси тіла). Більшість пацієнтів (180 (61,22 %) осіб) отримували пегільовані препарати інтерферонів – α -2 α або α -2 β . Противірусні засоби застосовували за загальноприйнятими схемами згідно з інструкцією до застосування: 24 тижні – при генотипі 2 або 3 HCV та до 48 тижнів – при генотипі 1 HCV.

Отримані дані обробляли за допомогою статистичних програм Statistica for Windows [10].

Результати та обговорення

Під час ПВТ динамічне погіршення показників ЩЗ порівняно з початковим рівнем спосте-

рігали у 66 (22,45 %) пацієнтів. Їх умовно розподілили на дві групи:

- 1-ша (n = 27) – хворі з короткочасним непрогресуючим підвищенням антитиреоїдних антитіл без порушення функції органа, що було розцінено як «транзиторні» реакції;
- 2-га (n = 39) – хворі з переконливими ознаками прогресуючої ЦТГ.

У 1-й групі переважали чоловіки (16). Рівень антитіл у цій групі підвищувався короткочасно і самостійно знижувався, це не супроводжувалось ультразвукографічними змінами ЩЗ. Найчастіше спостерігали збільшення вмісту АТТГ (від 136 до 367 МО/мл, медіана – 226,0 МО/мл, середнє значення – 241,27 МО/мл) – у 12 осіб (7 чоловіків та 5 жінок) при збереженні нормального рівня АТТПО та інших тиреоїдних показників і сприятливій ультразвукографічній картині. В 11 хворих (7 чоловіків та 4 жінки) встановлено підвищення вмісту винятково АТТПО – від 127 до 408 МО/мл, медіана – 159,0 МО/мл, середнє значення – 228,21 МО/мл. Одночасне підвищення обох видів антитіл зареєстровано у 4 пацієнтів (2 чоловіки та 2 жінок), також без дисфункції залози.

У 2-й групі переважали жінки – 33 (84,62 %). Порушення функції ЩЗ під час лікування або в ранній період після його закінчення спостерігали в усіх пацієнтів, крім одного. Відхилення вмісту ТТГ відносно значень норми підтверджено змінами рівня FT3 та/або FT4 за принципом зворотного зв'язку. Прогресуюче підвищення вмісту АТТПО та/або АТТГ зареєстровано у 29 (74,36 %) хворих.

Аналіз вихідного стану ЩЗ та ендокринної системи у пацієнтів виявив таке:

- помірне підвищення рівня АТТГ або АТТПО до початку ПВТ визначено вперше в житті у 8 (20,51 %) осіб без ультразвукографічних змін ЩЗ. Одночасне підвищення вмісту обох видів антитиреоїдних антитіл перед початком терапії не спостерігали, рівень антитіл до рецептора ТТГ залишався нормальним;
- ультразвукографічну патологію ЩЗ неавтоімунного характеру встановлено у 9 (23,08 %) осіб. Дифузний зоб 1–2-го ступеня, еутиреоз мав місце в 1 випадку, вузловий зоб 1–2-го ступеня, еутиреоз – у 3, «гіперплазія» ЩЗ – у 3 жінок, осередкове утворення в ЩЗ – у 2 осіб. У 5 останніх хворих ультразвукографічну патологію виявлено вперше при тестуванні перед проведенням ПВТ;
- у 2 (5,13 %) пацієнток спостерігали супутню ендокринологічну патологію: ожиріння II–III ступеня (1 особа), цукровий діабет 2 типу середньої тяжкості (1 особа);

• підвищений рівень антитиреоїдних антитіл у поєднанні з неавтоімунною ультрасонографічною патологією ЩЗ (вузловий зоб, осередкове утворення, гіперплазія залози) виявлено у 3 (7,69 %) випадках.

Ретроспективно можна припустити, що у частини цих пацієнтів приховано перебіг латентний автоімунний тиреоїдит, який загострився під впливом противірусних засобів.

Загалом 22 (56,41 %) хворих з наступним виникненням тиреопатії ще до проведення ПВТ мали різноманітну ендокринологічну патологію, переважно тиреоїдну.

ЦІТ розвинулися в різні терміни проведення противірусної терапії.

За терміном виникнення ЦІТ, зафіксовані в перші 20 тиж лікування, зараховано до ранніх, а ті, які виникли пізніше, — до пізніх. Серед ранніх можна виділити стрімкі, котрі виникли в перших 12 тиж лікування (3 міс), та сповільнені, які досягали своєї кульмінації (з порушенням функції) в найближчі місяці після закінчення ПВТ (табл. 1).

Більшість діагностованих ЦІТ розвинулися в перших 20 тиж лікування і розцінені як ранні — 82,5 %, зокрема 38,46 %, які розвинулись в перших 12 тиж по типу стрімких. Лише 17,95 % виникли в пізні терміни — після 20 тиж ПВТ, в тому числі у 2 (5,13 %) чоловіків з генотипом 3 HCV після закінчення терапії по типу сповільнених тиреопатій.

На підставі «поведінки» антитиреоїдних антитіл при ЦІТ здійснили їхній розподіл на тиреопатії автоімунного типу та неавтоімунного типу (табл. 2). Тиреопатії автоімунного типу визначено в процесі ПВТ у 74,36 % хворих з тиреоїдними розладами. Вони перебігали з прогресуючим підвищенням вмісту АТТГ та/або АТТПО. Функція залози змінювалася не завжди, такі випадки виділено у варіант I цитокініндукованих тиреопатій. Найчастіше автоімунні тиреопатії супроводжувались порушенням функції ЩЗ, їх зараховано до варіанта II. Підвищення рівня антитіл збігалось в часі або випереджало дисфункцію залози. Варіант I ЦІТ визначено в єдиному випадку, який ми наводимо як приклад.

Хвора П., 46 років, діагноз ХГ-С, RNA HCV+ 499000 МО/мл, генотип 1b. Аланінамінотрансфераза — 2,14 ммоль/л, аспартатамінотрансфераза — 0,71 ммоль/л. У період підготовки до ПВТ перебувала у періоді менопаузи і мала супутне ожиріння II—III ступеня та помірні ознаки метаболічного синдрому (зріст — 154 см, маса тіла — 112,1 кг, глюкоза крові — 7,65 ммоль/л). Усі вихідні показники щитоподібної залози були в нормі: ТТГ — 2,27 МО/мл, FT4 — 1,09 нг/дл, АТТГ — 50,2 МО/мл, АТТПО — 25,5 МО/мл, антитіла до рецептора ТТГ — 0,4 МО/л. Призначено ПВТ — пегільований інтерферон α -2a + рибавірин, через 1 місяць отримано швидку повну вірусологічну відповідь. Помірне підвищення вмісту АТТГ уперше зафіксовано через 7 міс терапії (по типу пізньої автоімунної ЦІТ) — 194 МО/мл (АТТПО в нормі — 31,8 МО/мл). Максимального значення рівень АТТГ досяг через 11 міс — 1343 МО/мл, АТТПО — 54,5 МО/мл без порушення функції ЩЗ (ТТГ — 3,11 МО/мл, FT4 — 1,39 нг/дл, FT3 — 4,18 пг/мл). Вміст гормонів ЩЗ при 10-разовому динамічному контролі жодного разу не вийшов за межі референтних значень. Ендокринологами з урахуванням лабораторних і ультрасонографічних даних діагностовано «автоімунний тиреоїдит, еутиреоз», а через 6 міс після закінчення ПВТ у пацієнтки таки розвинувся гіпотиреоз, їй призначено корекцію левотироксином на тлі стійкої ремісії ХГ-С. На мою думку, такий перебіг можливий при пізніх однофазних ЦІТ автоімунного типу.

У більшості випадків цитокініндуковані автоімунні тиреопатії хараховано до варіанта II, який характеризувався прогресивним підвищенням вмісту антитіл з паралельним порушенням функції залози (див. табл. 2).

Як засвідчив наш досвід, порушення функції ЩЗ мали різний перебіг: однофазні, або монофазні, — з однотипним порушенням функції (лише гіпертиреоз або лише гіпотиреоз). При двофазному перебігу мало місце чергування різних типів порушення функції, а саме двох послідовних різноспрямованих фаз: ЦІТ розпочиналася з першої фази гіпертиреозу, яка тривала зазвичай від 1 до 3 міс, а потім переходила в більш трива-

Таблиця 1. Класифікація ЦІТ при хронічному гепатиті С залежно від терміну виникнення (n = 39)

Термін виникнення ЦІТ	Жінки (n = 33)	Чоловіки (n = 6)	Разом (n = 39)
Ранні — в перших 20 тиж ПВТ, з них стрімких 15 (38,46 %)	29 (74,36 %)	3 (7,69 %)	32 (82,5 %)
Пізні — після 20 тиж ПВТ (переважно 3—4 квартали лікування), з них сповільнених — 2 (5,13 %)	4 (10,26 %)	3 (7,69 %)	7 (17,95 %)

Таблиця 2. Класифікація ЦІТ при хронічному гепатиті С залежно від лабораторних змін (n = 39)

ЦІТ автоімунного типу (з підвищенням вмісту антитиреоїдних АТ)		
I варіант — без порушення функції ЩЗ, еутиреоз	n = 1	1 жінка
II варіант — з порушенням функції ЩЗ	n = 28	
2-фазний перебіг	33,33 %	
гіпертиреоз → гіпотиреоз	33,33 %	13 жінок
1-фазний перебіг	38,46 %	
гіпертиреоз	7,69 %	3 чоловіків
гіпотиреоз	30,77 %	10 жінок та 2 чоловіків
ЦІТ неавтоімунного типу (без підвищення вмісту АТ)		
III варіант — з порушенням функції ЩЗ	n = 10	
2-фазний перебіг	7,69 %	
гіпертиреоз → гіпотиреоз	7,69 %	3 жінки
1-фазний перебіг	17,95 %	
гіпертиреоз	10,26 %	3 жінки та 1 чоловік
гіпотиреоз	7,69 %	3 жінки

лу другу фазу гіпотиреозу. Автоімунний двофазний перебіг спостерігали винятково у жінок репродуктивного віку — у 13 (33,3 %) осіб.

У 15 осіб з варіантом II спостерігали однофазний перебіг ЦІТ: лише гіперфункція (3 чоловіка) або лише гіпофункція (12 хворих). У всіх пацієнтів з варіантом II паралельно встановлено значне підвищення вмісту АТТГ та/або АТТПО, яке виникало одночасно або дещо раніше за порушення функції, реєструвалось багаторазово і зберігалось тривалий час з певними коливаннями.

Середній показник максимальних значень АТТГ становив ($1067,93 \pm 405,30$) МО/мл, мінімальний — 16,36 МО/мл, максимальний — 3000 МО/мл (табл. 3). Високі концентрації антитіл до тиреоглобуліну в динаміці лікування зареєстровано у 24 осіб з 28. Зростання вмісту АТТПО встановлено у 25 пацієнтів, середній показник максимальних значень досягав ($518,18 \pm 272,50$) МО/мл. Обидва показники збільшувалися в процесі ПВТ у 22 хворих з цим

варіантом перебігу тиреопатії, у 6 осіб зростав вміст або АТТГ, або АТТПО, але прогресивно, неухильно і до високих цифр.

У 3 пацієнтів чоловічої статі порушення функції дебютувало переконалим гіпертиреозом — зниження рівня ТТГ становило 0,0025—0,0100—0,0410 МО/мл у поєднанні з підвищенням вмісту FT4 та/або FT3. У 12 (30,77 %) хворих автоімунну тиреопатію виявлено у вигляді гіпотиреозу. Теоретично можна припустити, що у частини цих пацієнтів мала місце попередня короткочасна стадія гіпертиреозу, яка тривала ≤ 1 міс і не була зафіксована лабораторно.

Хворі з порушенням функції ЩЗ без підвищення вмісту антитиреоїдних антитіл підпадали під варіант III перебігу ЦІТ. Середній вміст антитиреоїдних антитіл при тиреопатіях автоімунного типу (I та II варіанти) суттєво відрізнявся від такого при тиреопатії неавтоімунного типу (див. табл. 3).

Загалом у 23 пацієнтів з різними варіантами ЦІТ (II та III варіанти) при одно- та двофазному перебігу спостерігали підвищення функціональної активності ЩЗ по типу гіпертиреозу: вміст ТТГ знижувався від 0,0025 до 0,16 мкМО/мл, одночасно у 16 з них за принципом зворотного зв'язку підвищувався рівень вільного тироксину до 2,4—11,8 нг/дл, середнє значення — ($3,62 \pm 1,21$) нг/дл). У 7 хворих з гіпертиреозом концентрація FT4 не змінювалась, але підвищився рівень FT3. Збільшення FT3 виявлено у 19 з 23 осіб (середнє значення — ($6,07 \pm 1,22$) пг/мл). Одночасне підвищення FT4 та FT3 спостерігали у 12 пацієнтів з низьким рівнем ТТГ (табл. 4).

Гіпотиреоз зареєстровано у 31 хворого з II та III варіантами ЦІТ при моно- або двофазному перебігу. Вміст ТТГ підвищувався від 9,9 до 100,0 мкМО/мл (середній показник — ($48,09 \pm$

Таблиця 3. Середні показники максимальних значень вмісту антитіл за різних варіантів перебігу ЦІТ на тлі гепатиту С

Варіант перебігу	АТТГ, МО/мл	АТТПО, МО/мл
I (n = 1)	1343	54,5
II (n = 28)	$1067,93 \pm 405,30$	$518,18 \pm 272,50$
III (n = 10)	$45,71 \pm 8,90$	$32,49 \pm 3,65$
Норма	< 100	< 50

Примітка. Різниця між II та III варіантами статистично значуща для обох показників.

Різниця між I та III варіантами статистично незначуща через недостатню кількість спостережень.

Таблиця 4. Показники ЩЗ при різних типах порушення функції у хворих з ЦІТ (n = 39)

Порушення функції	ТТГ/ТSH, мкМО/мл	FT4, нг/дал	FT3, пг/мл	АТТГ, МО/мл	АТТПО, МО/мл	АТ до рецептора ТТГ, МО/л
Еутиреоз (n = 1)	3,11	1,39	4,18	1343	54,5	0,4
Гіпертиреоз (n = 23)	0,02 ± 0,01	3,62 ± 1,21	6,07 ± 1,22	338,53 ± 155,53	406,86 ± 325,55	27,73 ± 17,18
Гіпотиреоз (n = 31)	48,09 ± 10,12	0,46 ± 0,11	1,3 ± 0,38	878,72 ± 336,73	317,63 ± 141,08	1,05 ± 0,52
Норма	0,4–4,0	0,65–2,3	1,5–4,1	< 100	< 50	< 1,0 – негативний, > 1,5 – позитивний, 1,0–1,5 – «сіра зона»

± 10,12) мкМО/мл), що в 12 разів вище за верхню межу норми. Відповідно у цих пацієнтів відбувалося зниження вмісту FT4 або/та FT3. Рівень FT4 зменшувався у 21 хворого (0,085–0,590 нг/дл), у 8 осіб – був у межах норми (0,65–2,30 нг/дл), вміст FT3 зменшувався при підвищеному ТТГ у 16 осіб (від 0,20 до 1,49 пг/мл), а у 13 осіб – залишався в нормі.

Загалом двофазні тиреопатії автоімунного та неавтоімунного типу зареєстровано у 16 (41,03 %) пацієнтів. Гіпотиреоз при одно- та двофазній дисфункціях реєстрували частіше, ніж гіпертиреоз, – у 79,49 порівняно з 58,97 % випадків. Можливо, це зумовлено тим, що фаза гіпофункції при ЦІТ триває довше і частіше виявляється при контрольному обстеженні. Фаза гіпертиреозу іноді триває не більше 1 міс і може припадати на міжмоніторинговий інтервал, залишаючись непоміченою і недіагностованою, особливо при безсимптомному перебігу тиреопатії. Стосовно автоімунного тиреоїдиту (неасоційованого з HCV-інфекцією та інтерферонотерапією) існують дані, що фаза гіпертиреозу взагалі може «випадати» [2, 3, 6, 7].

Також нами досліджено вміст АТТГ при ЦІТ на тлі ПВТ гепатиту С (у вітчизняній літературі аналогічні дослідження відсутні). При гіпертиреозі цей показник підвищувався у 8 осіб, у 2 з них – до дуже високих значень – 34,9 та 48,0 МО/л, середній показник становив (27,73 ± 17,0) МО/л. Незначне збільшення вмісту АТТГ при зниженні функції ЩЗ встановлено у 4 осіб з 31: мінімальний показник становив 0,245, максимальний – не перевищував 2,4 МО/л, середній рівень ((1,05 ± 0,52) МО/л) не виходив за межі інтервалу «сірої зони» (див. табл. 4). Отримані дані засвідчили, що «реакція» АТТГ відбувається переважно при гіпертиреозі, коли їхній вміст перевищував аналогічний показник хворих з гіпофункцією ЩЗ у 27 разів, а верхню межу норми – у 18,5 разу.

29 жінок до початку проведення ПВТ були репродуктивного віку, а 4 – у періоді менопау-

зи. У останніх розвинулась однофазна ЦІТ, переважно пізня – в другому півріччі лікування. У чоловіків виникали винятково однофазні тиреопатії, переважно в пізні терміни терапії (див. табл. 2). Для жінок репродуктивного віку «типовими» є ранні інтерфероніндуковані тиреоїдні ураження, які мають двофазний перебіг: перша коротка фаза гіпертиреозу, друга триваліша фаза гіпотиреозу. В більшості випадків порушення функціональної активності ЩЗ супроводжувалося підвищенням вмісту АТТГ або/та АТТПО. Зростання рівня антитіл до рецептора ТТГ частіше спостерігали при гіперфункції залози.

ЦІТ також відрізнялися залежно від наявності збільшення ЩЗ за даними ультрасонографії. За цією ознакою розрізняли гіпертрофічну форму зі збільшенням органа відносно вікової норми (у 43,59 % пацієнтів), нормотрофічну форму – без перевищення вікових (та статевих) норм (у 56,41 %). Теоретично може мати місце і гіпотрофічна форма, але у хворих з ЦІТ, які перебували під наглядом, такої форми при розвитку тиреоїдної патології не діагностовано.

За клінічним перебігом ЦІТ розподіляли на безсимптомні, субклінічні, діагноз яких встановлювали лише на підставі змін тиреоїдних показників при обстеженні в контрольні терміни, та маніфестні – з клінічними симптомами. При безсимптомному перебігу тиреопатія розвивалася без помітного погіршення самопочуття та клінічних виявів, мала «німий» характер. При маніфестному перебігу на тлі звичайних негативних явищ ПВТ хворі відчували погіршення стану з появою певних симптомів – гіперфункції або гіпофункції ЩЗ. Термін «субклінічний» у буквальному сенсі означає відсутність будь-яких клінічних виявів патології [8, 25, 27, 30].

Деякі нетиреоїдні негативні явища протівірусної терапії здатні маскувати ознаки тиреоїдного ураження. Так, при чітких лабораторних ознаках гіпертиреозу, які мали місце у 23 пацієнтів з тиреопатією, в 4 випадках хворі не помічали погіршення стану. Найчастішою скаргою при гіпер-

функції було серцебиття та дискомфорт у ділянці серця — у 13 (56,52 %) пацієнтів з 23.

Гіпофункцію під час моно- або двофазного перебігу ЦІТ зареєстровано у 31 особи, у 8 з них вона мала безсимптомний (німий) характер, незважаючи на виражені зміни вмісту ТТГ, FT4—FT3 (та/чи АТТГ/АТТПО). У 23 осіб гіпотиреоз супроводжувався погіршенням стану здоров'я та самопочуття. Найчастіше відзначали: виражене зниження працездатності та втомлюваність (11 осіб), що унеможливило виконання будь-якої роботи, але особливо привертало увагу поява набряків/пастозності різних частин тіла (10 осіб).

Таким чином, ЦІТ при вираженому порушенні функції ЩЗ перебігала безсимптомно у частини хворих або без клінічних виявів тиреоїдної недостатності. На сучасному етапі замість безсимптомної, субклінічної та маніфестної форм доцільно виділяти тиреопатії з мінімальною, помірною та вираженою тиреоїдною недостатністю [13]. Такий розподіл ураховує не лише клінічні симптоми, а й зміни вмісту FT4 (FT3) у відповідь на зміну рівня ТТГ. Так, безсимптомна ЦІТ з мінімальними змінами ТТГ, які не підтверджуються «відповіддю» T4—T3, можна розцінювати як тиреопатію з мінімальною тиреоїдною недостатністю. При помірній тиреоїдній недостатності більш виражені зміни вмісту ТТГ повинні підтверджуватися відповідною реакцією вільних T4-T3 за принципом зворотного зв'язку. Виражена тиреоїдна недостатність має також характерні клінічні ознаки.

Цитокініндуковані тиреоїдні ураження відрізнялись і за тривалістю існування залишкових явищ: з нетривалими зворотними залишковими явищами — у 36 (92,31 %) осіб і з тривалими, стійкими залишковими явищами — у 3 (7,69 %) хворих.

Нетривалі залишкові явища (переважно лабораторні ознаки) характеризувалися зворотним характером і регресували протягом року після ПВТ, причому функція залози відновлювалася швидше — через кілька місяців, а вміст антитіл знижувався повільніше. Тривалі, стійкі залишкові явища існували понад один рік і у 3 (7,69 %) хворих досі спостерігаються у вигляді: стійкого гіпотиреозу у 1 пацієнтки (отримує медикаментозну корекцію левотироксином), стійкого помірного гіпертиреозу у 1 хворого з вихідним вузловим зобом. У 1 хворого через 5 років після закінчення ПВТ зберігається підвищення вмісту АТТГ до 3000 МО/мл (АТТПО — 116 МО/мл) без позитивної динаміки після повного відновлення функції ЩЗ.

Таким чином, запропоновано таку класифікацію ЦІТ:

- за терміном розвитку — ранні та пізні;

- за наявністю антитиреоїдних антитіл — автоімунного типу та неавтоімунного типу;
- за наявністю та характером порушення функції — без порушення функції (еутиреоз) та з порушенням функції (гіпертиреоз, гіпотиреоз);
- за перебігом дисфункції — однофазні (монофазні) або двофазні;
- за розмірами ЩЗ — гіпертрофічна та нормотрофічна (гіпотрофічна) форми;
- за клінічними виявами/ознаками — безсимптомна (лабораторна) та маніфестна;
- за клініко-лабораторними ознаками — з мінімальною, помірною і вираженою тиреоїдною недостатністю;
- за тривалістю існування залишкових явищ — з нетривалими і тривалими (стійкими) залишковими явищами.

Отримані дані свідчать, що найчастіше при ПВТ гепатиту С траплялася двофазна тиреопатія автоімунного типу у жінок репродуктивного віку в перших 20 тиж лікування. За своїм перебігом вона схожа на відомий фахівцям післяпологовий тиреоїдит, який зараховують до тиреоїтичних уражень. За даними літератури, двофазний перебіг характерний для деструктивних автоімунних тиреоїдитів [5—7]. Тиреотоксична фаза вважається наслідком антитілозалежного нападу комплексу на тиреоцити, в результаті якого у русло крові вивільняються тиреоїдні гормони. Якщо деструкція ЩЗ була достатньо вираженою, то відбувається розвиток другої фази — гіпотиреоїдної, яка триває до 1 року. Згодом функція залози відновлюється, хоч в деяких випадках гіпотиреоз залишається стійким. Однак в усіх випадках деструктивний автоімунний процес ЩЗ може мати монофазний характер — лише гіпертиреїдна або гіпотиреоїдна фаза [2, 31]. Стосовно ЦІТ можна припустити, що при автоімунному типі переважають імунопатологічні автоімунні процеси, а неавтоімунний тип є наслідком прямої токсичної дії інтерферону на ЩЗ, але це припущення потребує проведення додаткових досліджень.

Висновки

Непрогресуюче короточасне підвищення вмісту одного з видів антитиреоїдних антитіл під час ПВТ не завжди закінчується розвитком ЦІТ і може мати зворотний характер за типом транзиторної реакції ЩЗ.

ЦІТ розвинулась у 13,27 % обстежених, переважно у жінок, що характерно для автоімунної тиреоїдної патології.

У 22 (56,41 %) пацієнтів з наступним розвитком ЦІТ мала місце вихідна ендокринологічна патологія, переважно тиреоїдна, з наявністю ла-

бораторних або ультрасонографічних змін ЩЗ (вузлові та осередкові утворення тощо). Будь-яка мінімальна вихідна патологія ЩЗ без порушення функції (вузловий зоб, осередкові утворення, гіперплазія органа, підвищення рівня будь-якого виду антитіл) є чинником ризику розвитку ЦІТ при проведенні ПВТ.

При ПВТ ХГ-С переважають: за терміном розвитку — ранні ЦІТ, за характером лабораторних змін — ЦІТ аутоімунного типу з порушенням функції. Порушення функції може мати одно- або двофазний перебіг. За клінічними виявами в період розпаду тиреопатії можна виділити безсимптомну форму — без ознак тиреοїдної недостатності та маніфестну — з помірними або вираженими ознаками тиреοїдної недостатності. За

наслідками в період відновлення розрізняють тиреопатії з нетривалими залишковими явищами та з тривалими стійкими залишковими явищами, які виявлено у 7,69 % пацієнтів.

Двофазні тиреопатії (гіпертиреоз з переходом у гіпотиреоз) в усіх випадках виникали у жінок репродуктивного віку і часто за перебігом нагадували післяпологовий деструктивний аутоімунний тиреοїдит. У жінок у період менопаузи та у чоловіків тиреοїдні розлади під час противірусного лікування гепатиту С мали однофазний перебіг.

Уперше проведені при ЦІТ дослідження рівня антитіл до рецептора ТТГ установили, що його підвищення відбувається переважно при гіпертиреозі.

Список літератури

1. Боднар П.Н. Эндокринология / Под ред. проф. П.Н. Боднара.— Винница: Нова книга, 2007.— 344 с.
2. Браверманн Л.И. Болезни щитовидной железы / Пер. с англ. под ред. Л.И. Браверманна.— М.: Медицина, 2000.— 432 с.
3. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы.— 2-е изд.— СПб: Питер, 2006.— 416 с.
4. Гайдаев Ю.А. Актуальные проблемы защиты здоровья и прав граждан, пострадавших от чернобыльской катастрофы // Журн. НАМН України.— 2011.— Т. 17, № 2.— С. 91—95.
5. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Макарова Е.И. Болезни органов эндокринной системы.— М.: Медицина, 2007.
6. Дедов И.И., Трошина Е.А., Антонова С.С. и др. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы // Пробл. эндокринолог.— 2002.— Т. 48, № 2.— С. 6—13.
7. Кандор В.И. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и апоптоз // Пробл. эндокринолог.— 2002.— № 1.— С. 45—48
8. Левченко И.А., Фадеев В.В. Субклинический гипотиреоз // Проблемы эндокринологии.— 2002.— № 2.— С. 13—21.
9. Лушников Е.Ф. О классификации патологии щитовидной железы // Пробл. эндокринолог.— 2002.— Т. 48, № 4.— С. 3—5.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных.— М.: Медиа Сфера, 2003.— 305 с.
11. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: Руководство для врачей.— М.: РКИ «Северо пресс», 2002.
12. Шарипова З.Ф. Иммунный и микроэлементный статус при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы: Дис. ...канд. мед. наук.— Уфа, 2009.— 104 с.
13. Шилин Д.Е. Минимальная тиреоидная недостаточность у детей // Мат. наук.-практ. конф. «Актуальні питання ендокринології дітей та підлітків», 25—26 жовтня 2004.— С. 102—103.
14. Эпштейн Е.В., Матяшук С.И. Ультразвуковое исследование щитовидной железы (Атлас-руководство).— 2-е изд., доп.— К.: КВЦ, 2004.— 382 с.
15. Ajjan R.A., Weetman A.P. Techniques to quantify TSH receptor antibodies // Nature Clin. Pract. Endocrinol. Metab.— 2008.— N 4.— P. 461—468.
16. Antonelli A., Ferri C., Pampana A. et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C // Am. J. Med.— 2004.— N 117.— P. 10—13.
17. Antonelli A., Rotondi M., Ferrar S.M. et al. Interferon-gamma-inducible alpha-chemokine CXCL10 involvement in Graves' ophthalmopathy: modulation by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists // J. Clin. Endocrinol. Metab.— 2006.— Vol. 91.— P. 614—620.
18. Bartalena L., Baldeschi L., Dickinson A.J. et al. Consensus statement of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) on management of GO // Eur. J. Endocrinol.— 2008.— Vol. 158.— P. 273—285.
19. Brunn J., Block U., Ruf G. et al. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound // Dtsch. Med. Wochenschr.— 1981.— Bd.106, N 41.— S. 1338—1340.
20. Chen F.-Q., Okamura K., Sato K. et al. Reversible primary hypothyroidism with blocking or stimulating type TSH binding inhibitor immunoglobulin following recombinant interferon-alpha therapy in patients with pre-existing thyroid disorders // Clin. Endocrinol.— 1996.— Vol. 45.— P. 207—214.
21. DeMartelaere S.L., Green K.M., Shore J.W. Exacerbation of Graves' ophthalmopathy with interferon-alpha therapy // Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.— 2007.— Vol. 23.— P. 319—321.
22. Demers L.M., Spenser S.A. Практические рекомендации по лабораторному исследованию функции щитовидной железы // Пробл. эндокринолог.— 2004.— Т. 50, № 4.— С. 29—39.
23. Dienstag J.L., McHutchinson J.G. American gastroenterological association medical position statement on the management of hepatitis C // Gastroenterol.— 2006.— Vol. 130.— P. 225—230.
24. Huy A., Tran, Glenn E.M., Reeves. The influence of hepatitis C infection and interferon-α therapy on thyrotropin blocking and stimulating autoantibodies in Graves' ophthalmopathy: a case report.— Режим доступу <http://www.thyroidresearch-journal.com/content/2/1/12>.
25. Laryea E.A. Subclinical hypothyroidism. To treat or not treat? // Can. Fam. Physician.— 1993.— Vol. 39.— P. 2001—2003.
26. Pincera A., Marionio M., Fiore E. Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике // Thyroid International.— 2003.— Vol. 3.— P. 3—11.
27. Pirs E.N., Braverman L.E. Субклинический тиреотоксикоз // Thyroid International.— 2001.— Vol. 5.— P. 3—9.
28. Sanders J., Jeffreys J., Depraetere H. et al. Characteristics of a human monoclonal autoantibody to the thyrotropin receptor: sequence structure and function // Thyroid.— 2004.— Vol. 14.— P. 560—570.
29. Sanders J., Evans M., Betterle C. et al. A human monoclonal autoantibody to the thyrotropin receptor with thyroid-stimulating blocking activity // Thyroid.— 2008.— Vol. 18.— P. 735—746.
30. Surks M.L., Ocampo E. Subclinical thyroid disease // Am. J. Med.— 1996.— Vol. 100.— P. 217—223.
31. Tommer Y., Greenberg D., Villanueva R. Autoimmune thyroid disease // S. Clin. Endocrinol.— 2005.— Vol. 76, suppl. 1.— P. 48—51.

32. Tran H.A. Hepatitis C infection, treatment regimens, and thyroid function abnormalities // *The Endocrinologist*.— 2007.— Vol. 17.— P. 231—235.
33. Tronko M.D., Howe G.R., Bogdanova T.I. et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chornobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2006.— Vol. 98, N 13.— P. 897—903.
34. Tronko M.D., Brenner A.V., Olijnyk V.A. et al. Autoimmune thyroiditis and exposure to iodine 131 in the Ukrainian cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chornobyl accident: results from the first screening cycle (1998—2000) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2006.— Vol. 91 (11).— P. 4344—4351.
35. Villanueva R.B., Brau N. Graves' ophthalmopathy associated with interferon-alpha treatment for hepatitis C // *Thyroid*.— 2002.— Vol. 12.— P. 737—738.
36. Volpe R. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы // *Болезни щитовидной железы / Пер. с англ. под ред. Л.И. Браверманна.*— М.: Медицина, 2000.— С. 140—172.

И.А. Боброва

К вопросу классификации цитокининдуцированных тиреопатий при хроническом гепатите С

Тиреоидная токсичность противовирусных средств, используемых для лечения гепатита С, особенно препаратов интерферона, в некоторых случаях приводит к развитию цитокининдуцированных поражений щитовидной железы. Их классификация и течение требуют уточнения. На основании собственных наблюдений предложена классификация цитокининдуцированных тиреопатий в зависимости от срока возникновения, наличия аутоиммунного компонента, характера изменений клинических и лабораторных признаков.

I.A. Bobrova

To question of classification of cytokine-induced thyropathy at chronic hepatitis C

The thyroid toxicity of antiviral drugs for the treatment chronic hepatitis C, and interferon in particular, results in the development of cytokine-induced thyropathy. Their classification and course require clarification. The classification, based on own observations has been proposed for the cytokine-induced thyropathy depending from the terms of onset, presence of autoimmune component, character of changes of clinical and laboratory signs.

Контактна інформація

Боброва Ірина Анатоліївна, к. мед. н., ст. наук. співр., зав. консультативної поліклініки
01015, м. Київ, вул. Лаврська, 11. Клініка ДУ «ІЕІХ»
Тел. (44) 280-17-72. E-mail: rrrryna@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 5 вересня 2012 р.