

© Боброва І.А., 2013
УДК 616.98.578.828.2:616.441-008.4-08

І.А. Боброва

АНТИТІЛА ДО ІНТЕРФЕРОНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ С ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України»

Наведено результати дослідження антитіл до інтерферону (ІФН) в різні терміни протівірусного лікування хронічного гепатиту С (ХГС) залежно від наявності цитокініндукованих ускладнень з боку щитоподібної залози (ЩЗ).

Ключові слова: щитоподібна залоза, гепатит С, протівірусне лікування, цитокініндуковані ускладнення, антитіла до інтерферону.

У різних країнах показник частоти виявлення маркерів вірусу гепатиту С серед умовно здорового населення і донорів коливається від 0,14 до 6,0 % і навіть вище в деяких регіонах Африки (понад 6 %) та Японії (понад 16 %) [1-4]. Значна частина цих осіб має прояви вірусної реплікації і потребує протівірусного лікування, головним елементом якого є препарати інтерферону (ІФН) [5, 6]. Їх застосування при ХГС має низку проблем, одна з яких рефрактерність. Серед причин рефрактерності при тривалому лікуванні ІФН називають появу у сироватці крові хворих нейтралізуючих АТ [7, 8].

За даними ВООЗ, клінічно значущими є антитіла проти АТ до ІФН у титрах 8-16 МО/мл і більше [9]. Встановлено декілька причин продукції АТ до ІФН, основною з яких є структура білка рекомбінантних препаратів як продукту синтезу, що кодується одним геном. Важливою складовою є також ступінь очистки препаратів ІФН від баластних білків, зокрема, штаму-продуцента та інших білкових компонентів середовища його культивування [9, 10]. За даними ряду авторів, АТ до ІФН виявляються у 21-27 % хворих при стандартних схемах лікування гепатиту С, що знижує ефективність і зумовлює необхідність переходу на інші препарати [7, 11, 12]. З іншого боку, виробка АТ до застосованого рекомбінантного або лейкоцитарного ІФН в окремих випадках може призвести до розвитку автоімунної патології [13, 14].

Вміст АТ до ІФН у сироватці крові хворих на гепатит С, лікування яких ускладнилось за раху-

нок негативних явищ автоімунного характеру, а саме цитокініндукованих тиреопатій, досі не вивчався.

Мета роботи – дослідити динаміку АТ до ІФН у хворих на ХГС у процесі проведення протівірусної терапії як можливого чинника розвитку цитокініндукованих ушкоджень ЩЗ.

Пацієнти і методи

Під спостереженням у консультативній поліклініці ДУ «ІЕІХ ім. Л.В. Громашевського НАМНУ» перебували 294 хворих на підтверджений ХГ С з явищами вірусної реплікації (RNA+), які отримали повний курс комбінованої протівірусної терапії. В дослідження не включали пацієнтів з цирозом печінки, автоімунним тиреоїдитом та після тиреоїдектомії. Серед обстежених переважали чоловіки (60,54 % чоловіків і 39,46 % жінок) та володарі першого генотипу HCV (gen-1 – 57,48 %, gen-3 – 36,40 %, інші генотипи – 6,12 %). Середній вік обстежених становив (36,21±1,23) року (мінімальний – 18 р., максимальний – 66 р.).

У 255 хворих ЩЗ не реагувала на терапію і залишалася незмінною, вони склали 1-у групу. Цитокініндукована тиреопатія (ЦТ) у процесі лікування зареєстрована в 39 осіб (13,27 %), вони склали 2-у групу.

При встановленні форми перебігу та біохімічної активності ХГС використовували класифікацію хронічних гепатитів, запропоновану на Міжнародному конгресі гастроентерологів (Лос-Анджелес, 1994), яка ґрунтується на показнику активності аланінамінотрансферази (АлАТ). Нормальний рівень АлАТ розцінювали як мінімальну біохімічну активність хронічного гепатиту [15]. Дані про розподілення обстежених хворих за рівнем біохімічної та вірусологічної активності представлені в таблиці 1.

Курс комбінованої протівірусної терапії (ПВТ) за стандартними схемами тривав від 24 до 48 тижнів (залежно від генотипу вірусу). Більшість пацієнтів обох груп отримувала пегільовані ІФН (α -2a або α -2b) з рибавирином (табл. 1).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 1

Розподіл хворих на гепатит С за біохімічною та вірусологічною активністю та типом використаного ІФН

Показник	Всі хворі, n=294		Хворі без ЦІТ, 1-а група, n=255		ЦІТ, 2-а група, n=39	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Біохімічна активність						
АлАТ - N	65	22,11	53	20,78	12	30,77
АлАТ до 3 N	144	48,98	131	51,37	13	33,33
АлАТ 3-10 N	82	27,89	69	27,07	13	33,34
АлАТ > 10 N	3	1,02	2	0,78	1	2,56
Вірусологічна активність						
<600000 МО/мл	159	54,08	136	53,33	23	58,97
>600000 МО/мл	135	45,92	119	46,67	16	41,03
Противірусна терапія (ІФН+рибавірин)						
ПЕГ-ІФН α	180	61,22	156	61,18	24	61,53
Лінійні ІФН α	98	33,34	84	32,94	14	35,89
Лейкоцитарний ІФН α	5	1,70	4	1,57	1	2,64
Ліпосомальний ІФН	11	3,74	11	4,31	–	

Відповідно до мети дослідження, для кількісного вивчення автоімунних антитіл до ІФН- α використовували імуноферментний аналіз (ІФА) із застосуванням набору реагентів А-8760, «альфа-ИНТЕРФЕРОН-аутоиммунные антитела-ИФА-БЕСТ» («Вектор Бест», Росія) згідно з інструкцією виробника. Результати ІФА реєстрували за допомогою спектрофотометра «Sanofi» (Український лікувально-діагностичний центр). ІФА вважається досить специфічним методом, перехресні реакції до інших антитіл не характерні. АТ до ІФН досліджувалися у хворих 4-6 разів (залежно від тривалості лікування) у такі терміни: до лікування, через 1, 3, 6 міс. та через 9-11 міс. противірусної терапії. Результати проведених досліджень оброблені з використанням комп'ютерних програм Excel і Biostat.

Результати досліджень та їх обговорення

За «норму» антитіл до ІФН- α взятий показник, який був встановлений при обстеженні 128 умовно здорових донорів віком 20-50 років (контрольна група). У сироватці (плазмі) крові, що взята з 9-ої до 11-ої годин, середня концентрація складала (2,1 \pm 0,2) нг/мл.

ЦІТ діагностована у 39 пролікованих хворих (2-а група), що склало 13,27 % усіх обстежених, з переконливим переважанням жінок (33 жінки). У всіх пацієнтів з ЦІТ (100 %) спостерігались дисфункція ЩЗ різного типу та ультрасонографічні зміни. У хворих з явищами гіпертиреозу середній показник тиреотропного гормону (ТТГ) становив

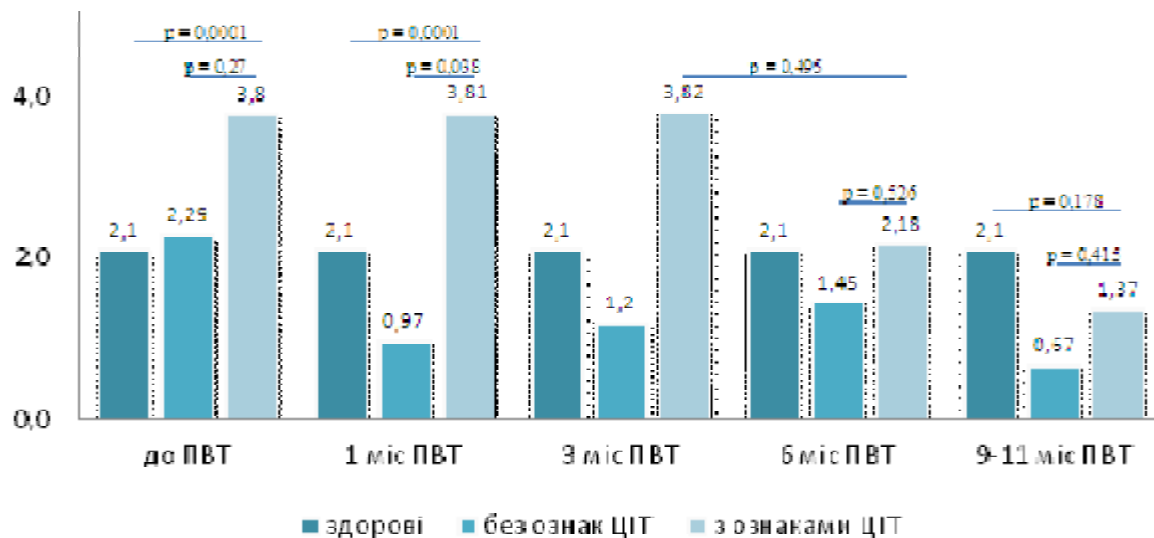
(0,02 \pm 0,01) μ U/ml (N=0,4-4,0 μ U/ml), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) – (338,53 \pm 155,53) IU/ml (N<100 IU/ml), антитіл до тиреопероксидази (АТТПО) – (406,86 \pm 325,55) IU/ml (N<50 IU/ml). При явищах гіпотиреозу ТТГ дорівнював (48,09 \pm 10,12) uU/ml, АТТГ – (878,72 \pm 336,73) IU/ml, АТТПО – (317,63 \pm 141,08) IU/ml. Виражений автоімунний компонент за рахунок прогресуючого зростання вмісту антитіл до тиреоглобуліну та/або антитіл до тиреопероксидази спостерігався у 74,36 % (29) пацієнтів з розвитком тиреопатії. У 25,64 % хворих з ураженням ЩЗ рівні антитиреоїдних антитіл жодного разу не перевищували референтні значення, незважаючи на переконливе порушення функції, яке підтверджувалось даними вільних тироксину та/або трийодтироніну і динамічним моніторингом.

У пацієнтів без патології ЩЗ (1-а група) АТ до ІФН мали найвищі значення до початку противірусного лікування – (2,29 \pm 1,63) нг/мл, що наближалося до рівня контрольної групи (табл. 2).

У динаміці цей показник знижувався з незначними коливаннями і становив у різні терміни ПВТ: (0,97 \pm 0,71) нг/мл через 1 міс., (1,20 \pm 0,92) – через 3 міс., (1,45 \pm 1,07) – через 6 міс. (мал. 1). Найменше значення спостерігалось через 9-11 міс. – наприкінці терапії у хворих з 1-м генотипом – (0,67 \pm 0,60) нг/мл (пацієнти з генотипами 2-3 закінчували терапію через 6 міс.). Різниця між вихідним та іншими показниками АТ до ІФН статистично не значима ($p=0,197$).

АТ до ІФН у хворих на ХГС залежно від розвитку ЦІТ, нг/мл

Час обстеження	Хворі без ознак патології ЩЗ (1-а група)	Хворі з ознаками ЦІТ (2-а група)
До ПВТ	2,29±1,63 (n=109)	3,80±3,17 (n=26)
Через 1 міс. ПВТ	0,97±0,71 (n=73)	3,81±3,20 (n=30)
Через 3 міс. ПВТ	1,20±0,92 (n=46)	3,82±3,42 (n=30)
Через 6 міс. ПВТ	1,45±1,07 (n=39)	2,18±1,89 (n=26)
Через 9-11 міс. ПВТ	0,67±0,60 (n=18)	1,37±1,23 (n=13)
Здорові (контрольна група), n=128	2,1±0,2	



Мал. 1. АТ до ІФН в різні терміни протівірусного лікування у хворих на гепатит С з незміненою ЩЗ (без ознак ЦІТ) і при розвитку тиреопатії (з ознаками ЦІТ).

Аналіз динаміки антитіл до інтерферону при цитокініндукованому ушкодженні ЩЗ встановив їх більший рівень ще до початку ПВТ – (3,80±3,17) нг/мл зі статистично значимою різницею порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$).

Через 1 міс. лікування вміст АТ до ІФН- α у групі без ЦІТ знизився, проте в 2-й групі з розвитком тиреопатії залишався практично на початковому рівні – різниця між рівнем цих антитіл виглядала ще більшою ($p = 0,0001$) (мал. 1). Дослідження показників у 3-місячний термін не визначили суттєвої динаміки антитіл до ІФН у жодній групі (табл. 1, мал. 1).

Через півроку лікування антитіла до ІФН знизились майже до межі здорових осіб у хворих з цитокініндукованою патологією ЩЗ – (2,18±1,89) нг/мл проти (1,45±1,07) нг/мл в осіб з інтактною залозою і ця тенденція продовжувалась при тривалому лікуванні (через 9-11 міс.). При останньому дослідженні рівень АТ до ІФН у 1-й групі

– (0,67±0,60) нг/мл, у 2-й групі знизився до (1,37±1,23) нг/мл.

В усі терміни ПВТ у пацієнтів з ЦІТ АТ до ІФН перевищували першу групу від 1,5 до $\geq 3,5$ разу. Максимальна різниця спостерігалась через 1 місяць терапії – в 3,9 разу (мал. 1). Аналіз динаміки вмісту АТ до ІФН зареєстрував найбільші середні показники у хворих з наступним розвитком тиреодних розладів до початку терапії та в перші 3 міс. з подальшим зниженням (різниця статистично значима порівняно з контрольною групою, $p = 0,0001$). Це може свідчити про певну вихідну автоімунну налаштованість хворих з цитокініндукованою тиреопатією, а протівірусна терапія відіграє роль своєрідного каталізатора в плані реалізації такої налаштованості.

Висновки

1. У пацієнтів з гепатитом С без цитокініндукованого ураження ЩЗ початковий рівень АТ до ІФН наближався до показника здорових осіб з по-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

дальшим поступовим зниженням у динаміці лікування.

2. Показники АТ до ІФН- α у пацієнтів з гепатитом С та розвитком тиреоїдних ускладнень перевищували значення пацієнтів без таких ускладнень – як до ПВТ, так і в усі терміни спостереження, хоч їх концентрація і зменшувалась після 6 міс. терапії.

3. Підвищення виробки АТ до ІФН- α в процесі комбінованої противірусної терапії не зареєстровано в жодній з досліджених груп хворих на ХГС.

4. Можна думати, що автоімунні АТ до ІФН- α не є патогенетичним чинником розвитку тиреопатії при терапії ХГС. Їх вихідне підвищення швидше слід розглядати як додатковий предиктор виникнення цитокініндукованих розладів ЩЗ.

Література

1. Возианова Ж.И. Вирусные гепатиты в структуре хронической патологии печени / Ж.И. Возианова // Сучасні інфекції. – 2007. – № 4. – С. 4-9.
2. Вірусні гепатити і рак печінки / М.А. Андрейчин, В.І. Дрижак, О.В. Рябокони, В.С. Копча. – Тернопіль: ТДМУ, 2010. – 187 с.
3. Ранта М. Надзор и эпидемиология гепатитов В и С в Европе – обзоры Ранта М, Ван де Лаар / М. Ранта // EpiNorth. – 2008. – № 2. – С. 42-55.
4. Характеристика і особливості епідемічного процесу гепатиту С в Україні / [А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергеева та ін.] // Профілактична медицина. – 2011. – № 1. – С. 9-17.
5. AASLD practice guideline: diagnosis, management and treatment of hepatitis C / D.B. Strader, T. Wright, D.L. Thomas, L. Seeff // Hepatology. – 2004. – Vol. 39. – P.1147-1171.
6. AASLD practice guidelines: diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update // Hepatology. – 2009. – Vol. 49, N4. – P. 1335-1374.
7. Виноград Н.О. Интерферонотерапия вирусных гепатитов: за і проти / Н.О. Виноград // Гепатологія. – 2009. – № 3 (5). – С. 51-55.
8. Biron C.A. Interferons α and β as immune regulators – a new look / C.A. Biron // Immunity. – 2001. – V. 14. – P. 661-664.
9. Появление антител к рекомбинантному $\alpha 2b$ Реаферону в процессе лечения больных гепатитом С / [Т.Г. Орлова, Ф.В. Воронина, Л.Л. Миронова и др.] // Интерферону – 50: Матер. науч.-практ. конф. – М.: ЗАО Микро-плюс, 2007. – С. 214-223.
10. Ершов Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
11. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: справочник / Ф.И. Ершов. – [2-е изд]. – М.: Медицина, 2006. – 312 с.
12. Foster G. Пегилированные интерфероны: химические и клинические различия / G. Foster // Клин. гепатология. – 2005. – № 1. – С. 36-40.
13. Игнатова Т.М. Качество жизни больных на противовирусной терапии / Т.М. Игнатова // Гепатол. форум. – 2006. – № 2. – С. 4–8.
14. Pellicano R. Autoimmune manifestations during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C / R. Pellicano // Minerva Gastroenterol. Dietol. – 2005. – Vol. 51. – P. 55-61.
15. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени: современная классификация, диагностика и лечение: учеб. пособие / Н.Б. Губергриц – [3-е изд., исправ. и доп.]. – К.: ЗАО «Віпол», 2010. – 328 с.

ANTIBODIES TO INTERFERON DURING TREATMENT OF HEPATITIS' C PATIENTS DEPENDING ON THE STATE OF THYROID GLAND

I.A. Bobrova

SUMMARY. *The article adduces the results of studying interferon the antibodies to in different terms of antiviral treatment of patients with hepatitis C depending on cytokine-associated thyroid complications.*

Key words: *thyroid gland, hepatitis C, antiviral treatment, cytokine-associated complications, antibodies to interferon.*

Отримано 19.08.2012 р.