

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

/ [Е.Н. Никулкина, П.Е. Крель, Т.Н. Лопаткина и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – Т. 13, № 2. – С. 48-52.

13. Соринсон С.Н. Особенности патогенеза и течения гепатита С. Оптимальные сроки лечения интерфероном / С.Н. Соринсон // Вирусные гепатиты — достижения и перспективы: информ. бюлл. – 1998. – № 1 (2). – С. 3-8.

14. Цурикова Н.Н. Острый вирусный гепатит С: вопросы ранней терапии рекомбинантным альфа-интерфероном: автореф. дис... канд. мед. наук / Н.Н. Цурикова. – М., 2002. – 26 с.

15. Системные поражения при хроническом гепатите С / [Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов и др.] // Гепатит В, С, D и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. 2-й Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 1997. – С. 82-83.

16. Глицирризиновая кислота / Г.А. Толстикова, Л.А. Балтина, Э.Э. Шульц, А.Г. Покровский // Биоорг. химия. – 1997. – Т. 23, № 9. – С. 691-709.

17. Теоретические и практические аспекты применения глицирризина / [Г.И. Сторожаков, И.Е. Байкова, И.Г. Ники-

тин и др.] // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2003. – № 1. – С. 35-39.

18. Фосфоглив: лечение и защита печени: пособие для врачей / [В.Ф. Учайкин, А.И. Арчаков, Р.М. Хаитов и др.] – М., 2004. – 36 с.

19. Ипатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и применение в клинике / О.М. Ипатова. – М.: изд-во ГУ НИИ биомед. химии РАН, 2005. – 318 с.

THE EFFICACY OF APPLICATION OF PHOSPHOGLIV IN PATIENTS WITH HEPATITIS C

T.Ya. Chornobrovkina

SUMMARY. There are presented the findings of the study of clinical pathogenetic efficacy of application of injection form of Phosphogliv in the therapy of HCV-infection and mixed-infection HCV+HBV.

Key words: hepatitis C, Phosphogliv.

Отримано 18.09.2012 р.

© Боброва І.А., 2012
УДК 616.36-002:612.017.1

І.А. Боброва

ІМУНОГЛОБУЛІН Е ПРИ ЦИТОКІНІНДУКОВАНИХ УРАЖЕННЯХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ТЛІ ГЕПАТИТУ С

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

Представлені результати вивчення динаміки імуноглобуліну Е у хворих з цитокініндукованими тиреоїдними ураженнями на фоні противірусної терапії (ПТВ) гепатиту С.

Ключові слова: гепатит С, противірусна терапія, цитокініндуковані ураження, щитоподібна залоза, імуноглобулін Е.

Хронічний гепатит С (ХГС) є найактуальнішою інфекцією не лише для України, а і для усього світу [1-3]. Стрімкий прогрес у плані удосконалення ПТВ гепатиту С створює умови для подолання інфекції [4-6], але його гальмують негативні явища. До негативних явищ (НЯ) противірусного лікування аутоімунної природи відносять ураження щитоподібної залози (ЩЗ) – цитокініндуковані тиреопатії (ЦТ) [7, 8]. Патогенетичні аспекти їх розвитку в Україні залишаються не дослідженими.

Імуноглобуліни Е (IgE) – це клас імуноглобулінів, який більшість дослідників вважають маркером алергічних, атопічних і деяких аутоімунних процесів [9, 10]. Вони визначаються в нормі в незначних кількостях у сироватці крові та інших біологічних секретах [11]. Вперше IgE був ізольований в 1960-х роках із сироватки хворих на атопію і множинну мієлому. В 1968 р. ВООЗ виділила IgE як самостійний клас імуноглобулінів. У нормі IgE становить менше 0,001 % від усіх імуноглобулінів сироватки крові. Високий вміст у крові загального IgE визначається при багатьох алергічних захворюваннях (алергічний риніт, бронхіальна астма, атопічний дерматит тощо) [12]. Крім того, підвищення має місце при алергічному бронхопульмональному аспергильозі, паразитозах, генетично детермінованих імунодефіцитах (синдромах Джоба, Віскота-Олдріджа, Джорджі та ін.) [12, 13].

Визначення рівня загального IgE вважається обов'язковим при обстеженні всіх хворих з підозрою на алергопатологію. Це особливо актуально для жителів екологічно проблемних регіонів, де певні зовнішні фактори призводять до розвитку порушень імунологічної реактивності організму, алергічних і аутоімунних процесів [9, 12, 13].

Для вивчення можливої участі IgE в аутоімунній і atopічній патології Akira Sato та співавт. (1999) [14] досліджували 66 хворих з хворобою Грейвса, 54 пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом, 19 хворих з бронхіальною астмою і 15 хворих з пилковою алергією. Підвищення рівня IgE в сироватці зіставляли з концентрацією антитиреоїдних антитіл, а саме антитіл до рецептору тиреотропного гормону, і станом ЩЗ. В осіб з хворобою Грейвса підвищення рівня IgE в сироватці (>170 ОД/мл) було виявлено у 19 з 66 хворих (29 %), 11 з них мали спадкову схильність до аутоімунної патології або алергічні прояви. Підвищення сироваткового рівня IgE визначено у 63 % пацієнтів з бронхіальною астмою та у 40 % пацієнтів з пилковою алергією. Середні значення рівня IgE були подібними у хворих на хворобу Грейвса та у хворих на бронхіальну астму.

Участь імуноглобуліну Е в розвитку цитокінін-дукованих тиреоїдних уражень при гепатиті С не досліджувалась, але є цікавою в патогенетичному аспекті.

Мета роботи – дослідити динаміку IgE при цитокінін-дукованих ураженнях ЩЗ на тлі противірусної терапії ХГС для висвітлення патогенетичного та прогностичного значення цього імуноглобуліну.

Пацієнти і методи

Комбінована ПВТ в поліклініці ДУ «ІЕІХ» протягом останніх 5 років проведена 294 хворим на ХГС. Із розробки були виключені хворі з ко-інфекцією, тяжкими алергічними та аутоімунними проявами в анамнезі, в тому числі з аутоімунним тиреоїдитом.

Крім загальноклінічних, біохімічних та серологічних досліджень, всім хворим багаторазово в динаміці (до ПВТ, через 1-3-6 та 9-11 місяців ПВТ) визначали основні показники ЩЗ в Українському лікувально-діагностичному центрі (УЛДЦ): тиреотропний гормон (ТТГ), антитиреоїдні антитіла – до тиреоглобуліну (АТТГ), до тиреопероксидази (АТТПО), до рецептора ТТГ (за показаннями додатково досліджували вільні тироксин-Т3 та трийодтиронин-Т4 на аналізаторі імунофлюоресцентному автоматичному «Immulite-1000» з використанням відповідних витратних матеріалів фірми «SIEMENS»). В

такі самі терміни лікування проводилися динамічні дослідження IgE імунофлюоресцентним методом також на аналізаторі «Immulite-1000» (витратні матеріали IMMULITE 1000 Total IgE фірми «Siemens»). Вміст його у здорових людей різного віку становить: 0-1 років – 0-29 IU/ml, 1-3 роки – 0-49 IU/ml, 3-9 років – 0-52 IU/ml, >9 років – 0-87 IU/ml (УЛДЦ).

Комбінована противірусна терапія здійснювалася за допомогою комбінацій лінійних або пегільованих інтерферонів (ПЕГ-ІФН) з рибавірином за стандартними схемами: лінійні ІФН призначалися по 3 млн МО парентерально (в/м або п/ш) щодня (через 3 міс. лікування – через день), ПЕГ-ІФН- α 2a по 180 мкг 1 раз на тиждень підшкірно, ПЕГ-ІФН- α 2b від 80 до 150 мкг 1 раз на тиждень п/ш; доза рибавірину зазвичай складала від 800 до 1200 мг щодня перорально (залежно від маси тіла хворого). При генотипі 1 HCV терапія тривала 48 тижнів, при 2-3 генотипах – 24 тижні.

Статистична обробка даних та їх аналіз проводилися на EOM з використанням пакету програм SPSS, версія 17 та додатку Microsoft Office Excel 2007 (з використанням методу множинних попарних порівнянь).

Результати досліджень та їх обговорення

Повний курс ПВТ проведений 294 хворим з ХГС, з них 60,54 % (178) чоловіків і 39,46 % (116) жінок. ЦІТ в процесі лікування зареєстрована у 39 пацієнтів (13,27 %) з переважанням осіб жіночої статі (33 жінки), які увійшли в основну групу. У 255 хворих ЩЗ не реагувала на терапію і залишалася незмінною, вони склали групу зіставлення. Вік обстежених коливався від 18 до 66 років, середній вік пацієнтів обох груп – з незмінною ЩЗ і ЦІТ мало відрізнявся і становив: (36,01 \pm 1,26) та (35,92 \pm 3,23) років відповідно (табл. 1).

Аналіз основних біохімічних тестів до лікування не визначив значних розбіжностей при тиреопатіях і без них: середня концентрація загального білірубіну знаходилася у межах норми і становили (14,69 \pm 2,75) та (15,76 \pm 1,13) мкмоль/л відповідно (табл. 1). Активність АлАТ була підвищеною і досягала (108,85 \pm 32,43) од./л в основній групі та (100,24 \pm 9,97) од./л у групі зіставлення (незважаючи на більше середнє значення в групі з ЦІТ, різниця статистично не значима). Середнє значення тимолової проби при патології ЩЗ незначно перевищувало аналогічний показник групи без патології залози, але не перевищувало референтні межі – (4,32 \pm 1,16) та (3,41 \pm 0,31) од. відповідно. Вірусологічні характеристики обох груп мало відрізнялись як за рівнем вірусного навантажен-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ня (RNA HCV), так і по розподіленню за генотипами вірусу: перший генотип мала більшість хворих – 57,2-58,9 % пацієнтів, третій генотип – 36 %, інші генотипи зустрічались рідко – у 5-6 % випадків (табл. 1).

інші генотипи зустрічались рідко – у 5-6 % випадків (табл. 1).

Таблиця 1

Показники хворих на гепатит С до початку противірусної терапії з урахуванням наступної ЦІТ

Показник та його референтне значення	ЦІТ (основна група) n=39		Хворі без ЦІТ (група зіставлення), n=255	
	M±m		M±m	
Вік хворих, роки	35,92±3,23		36,01±1,26	
Заг. білірубін, N<20,5 мкмоль/л	14,69±2,75		15,76±1,13	
АлАТ: N ч. <42 од./л N ж. <32 од./л	108,85±32,43		100,24±9,97	
Тимолова проба, N <5 од.	4,32±1,16		3,41±0,31	
RNA HCV, МО/мл	(3,6±3,3)×10 ⁶		(6,2±4,9) × 10 ⁶	
Генотипи HCV:	абс.	%	абс.	%
gen.-1	23	58,97	146	57,25
gen.-3	14	35,90	93	36,47
Інші генотипи	2	5,13	16	6,27

ЦІТ перебігала по автоімунному типу з прогресуючим підвищенням антитиреоїдних антитіл у більшості пацієнтів – у 29 осіб (74,36 %) з 39. Переконливе порушення функції різного характеру зареєстровано у всіх 39 хворих, в одному випадку пізньої ЦІТ дисфункція ЩЗ (гіпотиреоз) розви-

нулась вже після повного закінчення противірусної терапії.

Початковий середній показник ІgЕ групи зіставлення без тиреопатії не перевищував нормальні значення для дорослих і становив (81,61±14,22) ІU/ml (табл. 2). При динамічному

Таблиця 2

Імуноглобулін Е у хворих на ХГС в динаміці лікування залежно від стану ЩЗ

Показник	Хворі без ознак патології ЩЗ – група зіставлення	Хворі з ознаками ЦІТ – основна група
До ПВТ		
n	244	33
IgE, IU/ml	81,61±14,22	76,39±34,35
Через 1 міс. ПВТ		
n	165	31
IgE, IU/ml	115,16±28,48	174,38±98,78
Через 3 міс. ПВТ		
n	166	33
IgE, IU/ml	91,78±21,65	144,30±96,25
Через 6 міс. ПВТ		
n	152	30
IgE, IU/ml	86,46±18,23	133,63±71,32
Через 9-11 міс. ПВТ		
n	68	13
IgE, IU/ml	93,04±40,9	177,13±102,46

Примітки. n – кількість обстежених; норма у дорослих 0-87 ІU/ml.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

моніторингу найвищий показник визначений через 1 міс. ПВТ – (115,16±28,48) IU/ml, він перевищував норму на 14,90 % (38 осіб), різниця з початковим рівнем статистично не значима, $p > 0,05$. При подальшому моніторингу IgE наближався до верхньої межі норми: в 3-місячний термін ПВТ знизився і становив (91,78±21,65) IU/ml, в 6 міс. ПВТ нормалізувався – (86,46±18,23) IU/ml з подальшим незначним підвищенням.

При останньому дослідженні – через 9-11 місяців терапії – він виявився збільшеним у 5,49 % (14 осіб) і становив (93,04±40,9) IU/ml (різниця статистично не значима).

Можливо, така динаміка IgE у хворих з інтактною ЦТ частково пояснюється ефектом, який подібний до ефекту імунотерапії – визнаного метода лікування алергічних захворювань [13, 16].

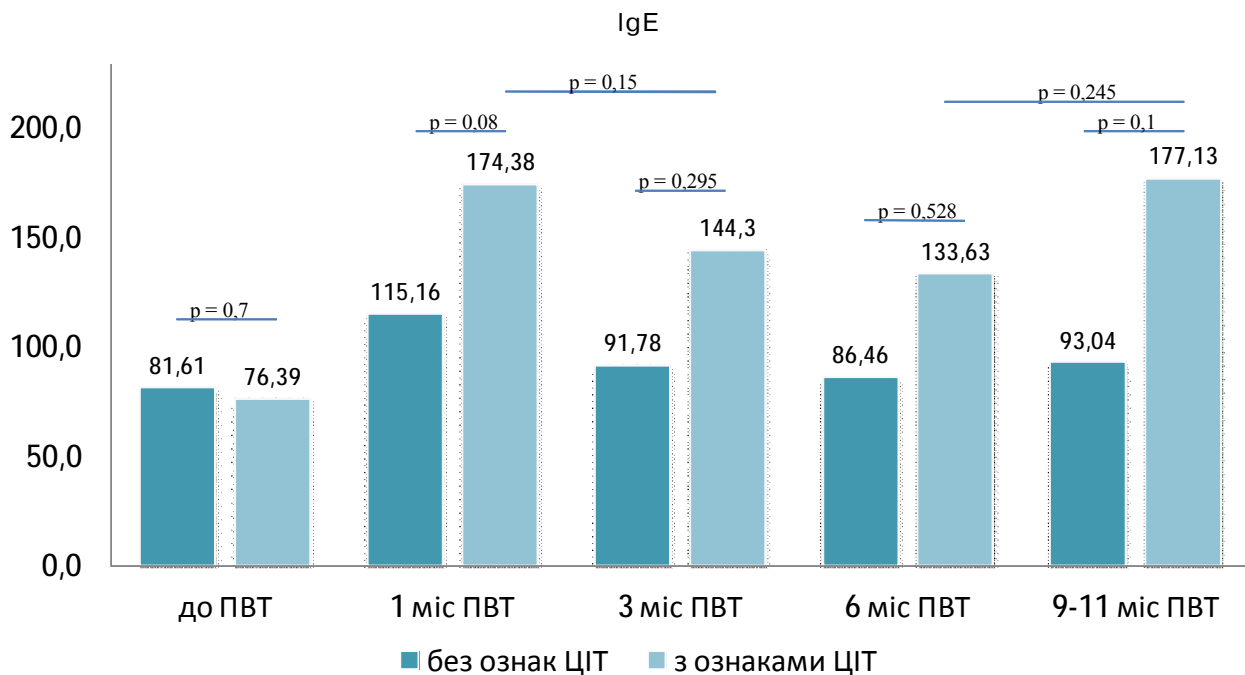
У пацієнтів з наступним розвитком тиреопатії вихідна концентрація IgE також перебувала у межах норми – (76,39±34,35) IU/ml (табл. 1). При подальшому моніторингу цей показник зростав в 1,75-2,33 рази в різні терміни лікування порівняно з початковим значенням. Найвищі значення зафіксовані через 1 міс. ПВТ та наприкінці 48-тижневого курсу – через 9-11 міс. Після першого місяця лікування IgE в групі з ураженням ЦТ підвищився до (174,38±98,78) IU/ml, що в 2,29 рази більше початкового значення і в 1,5 рази більше

аналогічного показника пацієнтів групи зіставлення ($p > 0,05$).

Він перевищував норму у 45,16 % (14) пацієнтів основної групи і коливався в широкому діапазоні: від 6,47 до 976 IU/ml.

Після 3 міс. лікування подальше підвищення IgE в основній групі припинилось – (144,30±96,25) IU/ml, але він в 1,57 рази перевищував показник групи зіставлення, який майже повернувся до норми – (91,78±21,65) IU/ml. Перевищення рівня IgE в такий термін ПВТ знайдено у 36,36 % осіб з тиреоїдною патологією (12), найбільший показник становив 977,8 IU/ml (найменший 3,02 IU/ml). Через 6 міс. концентрація IgE у хворих з ознаками тиреопатії дорівнювала (133,63±71,32) проти (86,46±18,23) IU/ml без патології ЦТ.

Максимальна різниця між значеннями обох груп зафіксована через 9-11 міс. (генотип 1 HCV): у хворих з ЦТ IgE виявився більшим, ніж без ЦТ, в 1,9 рази – (177,13±102,46) проти (93,04±40,90) IU/ml відповідно (мал. 1). Його концентрація при останньому дослідженні перевищувала норму у 53,85 % хворих з ураженням ЦТ, максимальний показник дорівнював 522 IU/ml (мінімальний – 6,3 IU/ml). Різниця статистично не значима через недостатню кількість досліджень (мал. 1). Найбільша статистична різниця отримана при порівнянні концентрацій IgE через 1 міс. лікування – $p < 0,05$.



Мал. 1. IgE у пацієнтів з гепатитом С без ознак тиреопатії та з розвитком ЦТ в динаміці лікування.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таким чином, порівняння IgE в обох групах продемонструвало наступне: до початку ПВТ обидві групи мали нормальні середні значення (табл. 1 та мал. 1), а в усі без винятку наступні контрольні терміни спостереження у хворих з тиреоїдними ураженнями показник перевищував групу зіставлення в $\geq 1,5$ рази. Рівні і динаміка IgE при тиреоїдних ураженнях на тлі ПВТ гепатиту С дещо нагадують алергічні стани. В.Є. Казмирчук і Л.В. Ковальчук [15] вважають, що ефекторний механізм atopічних реакцій, що складається з IgE-залежної дегрануляції тучних клітин, не є специфічним виключно для atopії і майже щоденно реалізується в організмі у відповідь на широке коло інфекційних та інших агентів. Отримані дані наводять на думку, що патогенез формування деяких автоімунних негативних явищ противірусної терапії ХГС, а саме ЦІТ, частково подібний до atopії.

Висновки

1. При динамічному дослідженні рівнів IgE в різні контрольні терміни ПВТ – до початку, через 1, 3, 6 та 9-11 міс. у хворих на гепатит С без ЦІТ (та інших автоімунних ускладнень) встановлено, що він підвищувався після першого місяця лікування до $(115,16 \pm 28,48)$ IU/ml, а потім практично наближався до норми з невеликими коливаннями.

2. У пацієнтів з цитокініндукованим ураженням ЩЗ на тлі ХГС рівень IgE реагував більш суттєво і швидко з підвищенням через 1 міс. лікування до $(174,38 \pm 98,78)$ IU/ml, що в 2,29 рази більше початкового значення. Високі показники зберігалися при тиреопатії в усі терміни терапії без тенденції до нормалізації.

3. Вміст IgE у процесі лікування хворих на гепатит С з розвитком ЦІТ в усі контрольні терміни перевищував в 1,5-1,9 разу концентрації у пацієнтів з незміненою ЩЗ.

Література

1. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити / М.А. Андрейчин. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – 51 с.
2. 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.
3. WHO, Geneva. Hepatitis C // 2011. – (http://www.who.int/vaccine_research/diseases/hepatitis_c/en/.)
4. Андрейчин М.А. Комплексная терапия вирусных гепатитов / М.А. Андрейчин // Международ. мед. журн. – 2002. – № 1-2. – С. 183-187.

5. Нове в діагностиці, лікуванні та вторинній профілактиці хронічного гепатиту С: Метод. рекомендації / А.М. Андрейчин, Ю.М. Колесник, О.В. Рябоконь. – Київ, 2005. – 31 с.

6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection / A. Craxi // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 55, N 2 (Epub. ahead of print).

7. Эттингер О.А. Аутоиммунные поражения щитовидной железы как осложнения терапии интерферонами хронических вирусных гепатитов / О.А. Эттингер, И.Г. Никитин, Г.И. Сторожак // Терапевт. архив. – 1999. – № 12. – С. 69-72.

8. Yaron T. Interferon induced thyroiditis / T. Yaron // J. Autoimmun. – 2010. – Vol. 34, N 3. – P. 322-326.

9. Андрейчин М.А. Клінічна імунологія та алергологія: Підручник / М.А. Андрейчин, В.В. Чоп'як, І.Я. Господарський. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – 372 с.

10. Колхир П.В. Доказательная алергология-иммунология / П.В. Колхир. – М.: Практическая медицина, 2010. – 528 с.

11. Уровни иммуноглобулина Е в сыворотке крови здоровых лиц различного возраста и больных отдельными заболеваниями / [А.С. Прилуцкий, Э.А. Майлян, В.В. Коваленко и др.] // Клин. педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 53-67.

12. Якобисяк М. Имунологія / М. Якобисяк // Пер. з пол.; за ред. проф. В.В. Чоп'як. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 672 с.

13. Хаитов Р.М. Алергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.

14. Akira Sato. A Possible Role of Immunoglobulin E in Patients with Hyperthyroid Graves' Disease / Akira Sato, Yoshiro Takemura, Takashi Yamada // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – N 84. – P. 3602-3605.

15. Казмирчук В.Е. Иммунодефицитная и иммунозависимая патология: проблема, причина и следствие / В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2009. – № 6/7. – С. 23-28.

IMMUNOGLOBULIN E AT CYTOKINE-INDUCED DAMAGES OF THYROID GLAND ON THE BACKGROUND OF HEPATITIS C

I.A. Bobrova

SUMMARY. The results of studying the dynamic of immunoglobulin E in patients with cytokine-induced damages of thyroid lesions on the background of antiviral treatment of hepatitis C are presented.

Key words: hepatitis C, antiviral treatment, cytokine-induced damage, thyroid gland, immunoglobulin E.

Отримано 19.08.2012 р.