УДК 616.98.578.828.2:616.441-008.4-08

КІНЕТИКА АНТИНУКЛЕАРНИХ АНТИТІЛ У ХВОРИХ НА ГЕПАТИТ С З ОЗНАКАМИ ТИРЕОПАТІЇ

Боброва І.А.

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім.Л.В.Громашевського НАМН України» (ІЕІХ), м.Київ

КИНЕТИКА АНТИНУКЛЕАРНЫХ АНТИТЕЛ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТИТОМ С С ПРИЗНАКАМИ ТИРЕОПАТИИ

Боброва И.А.

ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им.Л.В.Громашевского НАМН Украины», г.Киев

KINETICS OF ANTINUCLEAR ANTIBODIES IN PATIENTS WITH HEPATITIS C AND THYROPATHY MANIFESTATIONS

Bobrova I.A.

State Institution "The L.V.Gromashevsky Institute of epidemiology and infectious diseases of NAMS Ukraine", Kyiv

Резюме. Работа посвящена изучению кинетики антинуклеарных антител методом иммуноферментного анализа у больных хроническим гепатитом С с признаками цитокининдуцированной тиреопатии на фоне противовирусной терапии. Комбинированная противовирусная терапия проведена 294 больным, тиреопатия развилась у 39 из них. Показатели антинуклеарных антител у пациентов с тиреоидной патологией во все контрольные сроки исследования превышали показатели группы сравнения без патологии щитовидной железы и нарастали в процессе лечения.

Ключевые слова: антинуклеарные антитела, гепатит С, цитокининдуцированные тиреопатии, щитовидная железа.

Summary. Kinetics of antinuclear antibodies was studied in patients with hepatitis C and cytokine-induced thyropathy at the background of antiviral therapy by IFA-analysis. Combined

antiviral therapy got 294 patients, among them 39 had thyropathy manifestation. The levels of antinuclear antibodies patients with thyroid pathology exceeded levels group without thyroid pathology at all control terms and promoted in the treatment process.

Key words: antinuclear antibodies, hepatitis C, antiviral treatment, cytokine-induced thyropathy, thyroid gland.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Існуючі епідеміологічні дані свідчать про те, що гепатит С набув значення глобальної епідемії: і у світі HCV інфіковано від 500 млн. до 1 млрд. осіб [2, 3, 12]. Хронічний гепатит С (ХГС) супроводжується розвитком автоімунних процесів, про які частково свідчить виявлення у пацієнтів широкого спектру автоантитіл [7, 11, 13]. Автоантитіла визначаються в сироватці крові 18-91% хворих на ХГС [6, 10]. Висока гетерогенність показників вирогідно пояснюється результатом розбіжностей у наборі досліджених автоантитіл. При ХГС в сироватці знаходять антинуклеарні антитіла (ANA) у 8-63% хворих, антигладком'язові – у 5-65%, антимитохондріальні (AMA) – у 4-8%, антитиреоїдні – у 10-20% пацієнтів, антитіла до мікросом печінки та нирок (LKM-1) – у 0-20%, до кардіоліпіну - в 22-34%, епітеліальних антигенів, парієнтальних клітин шлунка (GPS) – у 32% випадків [1]. За даними Д.Уолліс та співавторів [8], у 11% хворих на хронічний вірусний гепатит визначаються антитіла до гладком'язових клітин, а у 28% - антинуклеарні антитіла. Саме з присутністю автоантитіл пов'язують певну частину позапечінкових та автоімунних проявів HCV-інфекції [4, 5, 8], які може посилювати противірусна терапія [9, 14, 15]. Кінетика цих антитіл при розвитку цитокініндукованих тиреопатій та інших автоімунних ускладнень противірусної терапії залишається недостатньо дослідженою і становить інтерес для уточнення патогенетичних механізмів.

Метою дослідження стало визначення кінетики рівней антинуклеарних антитіл в крові хворих на ХГС в різні терміни противірусної терапії (ПВТ) при розвитку цитокініндукованих тиреопатій, для висвітлення їх динаміки та патогенетичної ролі.

Матеріали і методи

Загальну групу спостереження склали 294 хворих на хронічний гепатит С (RNA+), які були проліковані в консультативній поліклініці ІЕІХ. Переважали жителі київського регіону (Київ та область - 76,7%, інші регіони України - 23,3%), з них 178 чоловіків і 116 жінок; середній вік чоловіків становив - 35,68±1,61 років, жінок – 37,0±1,91р.; середній показник аланін-амінотрансферази – 100,03±9,37 О/л, RNA HCV – 5,9±4,4x10^6МО/мл, перший генотип вірусу встановлений у 57,48% загальної групи спостереження.

Під час лікування проводився регулярний моніторинг загальноклінічних, біохімічних та вірусологічних тестів, а також показників тиреоїдної панелі -тиреотропного гормону, антитіл до тиреоглобуліну, антитіл до тиреопероксидази, антитіл до рецептора тиреотропного гормону, вільних тироксину та трийодтиронину імунофлюорисцентним методом за допомогою аналізатора імунофлюорисцентного

Immulite-1000 та відповідних витратних матеріалів фірми «Siemens» (Німеччина).

Комбінована противірусна терапія здійснювалася у більшості хворих (61,22%) за допомогою комбінації пегільованих інтерферонів (α-2a або α-2b) з рибавірином за стандартними схемами. При 1 генотипі HCV вона тривала 48 тижнів, при інших генотипах – 24 тижні. До ПВТ та в процесі лікування у хворих на ХГС від 4 до 6 разів досліджувались ANA (як різновид автоантитіл і маркер автоімунних ускладнень). Антинуклеарні антитіла визначалися за допомогою імуноферментного методу і тест-систем «Diagnostic automation» на фотометрі «Sanofi» (Франція). Показник антинуклеарних антитіл < 0,9 розцінюється як негативний, 0,9-1,1 – сумнівний, > 1,1 – позитивний.

Статистична обробка даних та їх аналіз проводилися на ЕОМ з використанням пакету програм SPSS, версія 17 та додатку Microsoft Office Excel 2007 (з використанням дисперсійного аналізу та критеріїв Шеффе, Стьюдента-Ньюмена-Кейлса).

Результати та їх обговорення

Цитокініндукована тиреопатія (ЦІТ) діагностована у 39 пролікованих хворих (основна група), що склало 13,27% всіх обстежених, з переконливим переважанням жінок (33 жінки). У всіх пацієнтів з ЦІТ спостерігалась дисфункція щитоподібної залози (100%) різного типу. У хворих при явищах гіпертиреозу середній показник тиреотропного гормону (ТТГ) становив 0,02±0,01 uIU/ml (N=0,4 - 4,0 μIU\ml), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) 338,53±155,53 IU/ml (N < 100 IU\ml),

Таблиця 1. Антинуклеарні антитіла (ANA) у хворих на хронічний гепатит С з розвитком цитокіниндукованої тиреопатії (ЦІТ)

Показники	Хворі без ознак патології ЩЖ (група порівняння)	Хворі з ознаками ЦІТ (основна група)	Референтні значення
До ПВТ			
ANA	0,47±0,06 **n=244**	0,57±0,10 **n=33**	< 0,9-негативний
Через 1 міс. ПВТ			
ANA	0,55±0,09 **n=165**	0,84±0,21 **n=31**	< 0,9
Через 3 міс. ПВТ			
ANA	0,52±0,10 **n=166**	0,95±0,28 **n=33**	< 0,9
Через 6 міс. ПВТ			
ANA	0,51±0,09 **n=152**	0,88±0,29 **n=30**	< 0,9
Через 9-11 міс. ПВТ			
ANA	0,63±0,16 **n=68**	0,74±0,32 **n=13**	< 0,9

антитіл до тиреопероксидази 406,86±325,55 IU/ml (N < 50 IU\ml). При явищах гіпотиреозу ТТГ дорівнював 48,09±10,12 uIU/ml, АТТГ - 878,72±336,73 IU/ml, АТТПО - 317,63±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% (10) хворих з враженням щитоподібної залози (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.

Серед пацієнтів без розвитку патології ЩЗ, які склали групу порівняння, перед ПВТ антинуклеарні антитіла перевищували 1,1 у 12,29% (30 осіб), але середні значення не виходили за межі норми - 0,47±0,06 (табл.1).

Надалі, в перше півріччя лікування показник антинуклеарних антитіл коливався від 0,47±0,06 до 0,55±0,09 без статистично значимої різниці p>0,05 (рис.1).

Максимальні значення ANA в групі без ознак ЦІТ зареєстровані через 9-11 місяців - 0,63±0,16, перевищували норму в кінці лікування у 17,65% (12 осіб).

Підвищення рівня антитіл в останній термін дослідження виявилося статистично значимим, порівняно з вихідним

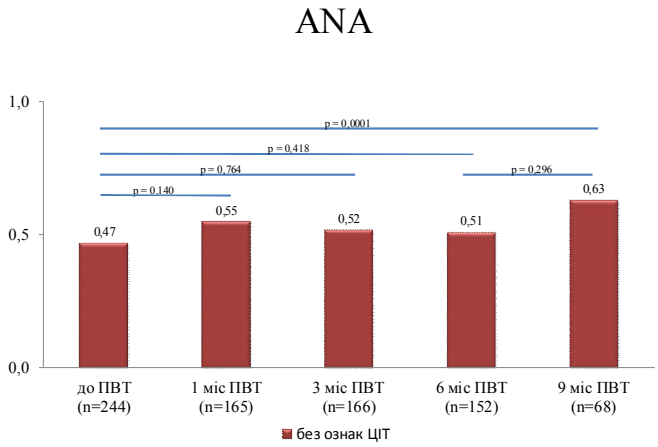

Рис. 1. Кінетика антинуклеарних антитіл (ANA) в динаміці лікування у хворих на хронічний гепатит С без ознак цитокіниндукованої тиреопатії (ЦІТ)

показником – p=0,0001, хоч і не виходило за межі референтних значень (рис.1).

У пацієнтів з подальшим розвитком патології ЩЗ початковий показник ANA становив 0,57±0,10 проти 0,47±0,06 без тиреоїдного ушкодження. Після першого місяця ПВТ середня концентрація ANA збільшувалась в обох підгрупах: підвищення > 1,1 знайдено у 19,35% підгрупи ЦІТ (6 осіб) і у 13,33 % без ЦІТ.

Дослідження вмісту ANA в 3-місячний термін довели подальше помірне зростання їх концентрації у хворих з розвитком тиреопатії в порівнянні з групою пацієнтів без ознак ЦІТ: 0,95±0,28 та 0,52±0,10 відповідно (рис.2). Концентрація антинуклеарних антитіл коливалась від 0,3 до 4,0, вони перевищували норму (1,1) у 27,27% пацієнтів з дисфункцією ЩЗ, що співпадає з даними Д.Уоліс та співавторів [8]. При інтактній ЩЗ ANA не мали тенденції до збільшення (рис.1).

Через 6 місяців показник ANA у хворих з ЦІТ «загальмував» на попередньому рівні, але також перевищував аналогічний у хворих без явищ тиреопатії: 0,88±0,29 проти 0,51±0,09. Через 9-11 міс. концентрація антинуклеарних антитіл знизилась в групі з ЦІТ до 0,74±0,32 (рис.2).

Множинні попарні порівняння середніх концентрацій ANA в різні періоди ПВТ у пацієнтів з тиреоїдним ушкодженням довели наявність статистично значного підвищення відносно вихідного показника через 1місяць, 3 і 6 місяців лікування (рис. 2).

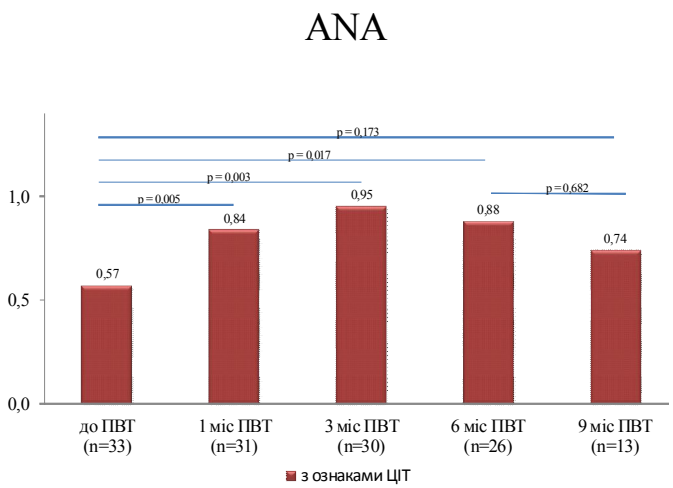

Рис. 2. Рисунок 1. Кінетика антинуклеарних антитіл (ANA) в динаміці лікування у хворих на хронічний гепатит С з ознаками цитокіниндукованої тиреопатії (ЦІТ)

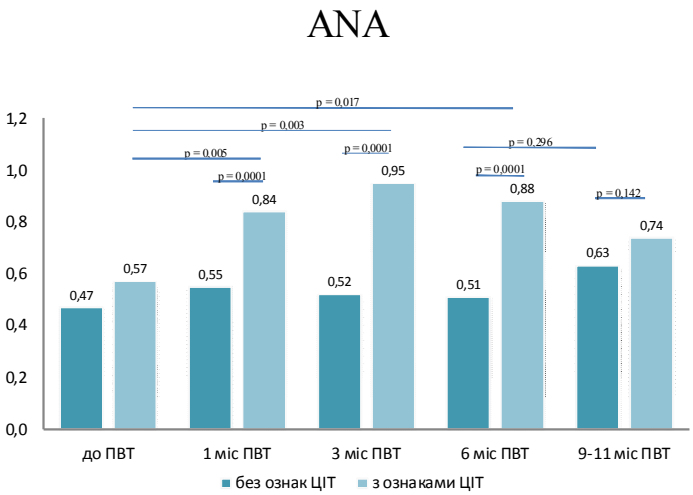

Рис. 3. Показники антинуклеарних антитіл (ANA) у хворих на гепатит С без ознак тиреопатії (ЦІТ) та з ознаками тиреопатії в різні терміні лікування

Порівняння середніх значень антинуклеарних антитіл обох груп хворих на ХГС визначили статистично значну різницю в усі контрольні терміни першого півріччя лікування (рВ0,05) – через 1, 3 та 6 місяців противірусної терапії (рис.3).

Слід зауважити, що у 82,05% (32) хворих на гепатит С з цитокініндукованими тиреопатіями вони розвинулись саме в перші шість місяців противірусного лікування – в 1-ий та 2-ий квартали: у 15 осіб – протягом першого кварталу, а у 17 осіб - в другий квартал. Таким чином, зростання показників антинуклеарних антитіл у більшості пацієнтів основної групи практично співпало з розпалом ЦІТ.

Висновки

1. У процесі лікування хворих на хронічний гепатит С без розвитку тиреопатії спостерігались певні коливання антинуклеарних антитіл з максимальним підвищенням при тривалому лікуванні через 9-11 місяців (при першому генотипі HCV).

2. Противірусна терапія у пацієнтів з виникненням тиреоїдних ускладнень супроводжувалась переконливим підвищенням ANA протягом першого півріччя противірусної терапії.

3. Рівень антинуклеарних антитіл у хворих на гепатит С з розвитком цитокініндукованих уражень в усі контрольні терміни перевищував аналогічні показники хворих з інтактною щитоподібною залозою, особливо через 1 місяць - 3 місяці та 6 місяців ПВТ (в терміни максимальних проявів ЦІТ у більшості пацієнтів).

Перспектива подальших досліджень: вивчення предикторів розвитку та інших чинників патогенезу цитокініндукованих тиреоїдних уражень при гепатиті С.

Література

1. Галактионов В.Г. Иммунология/В.Г.Галактионов.-М.:Академия,2004.-520с.

2. Герасун Б.А. Вірусний гепатит/Б.А.Герасун.-ЛНМУ ім.Данила Галицького, 2009.-260с.

3. 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. – 328с.

4. Діагностика та лікування гепатиту С. Практичне керівництво AASLD (нова версія)//Гепатологія.-2009.-№3(5).-С.4-50.

5. Патогенетичне та прогностичне значення сироваткових автоантитіл у хворих на хронічний гепатит С/В.М.Козько, Г.О.Соломенник, О.Е.Бондар із співавт.//Профілактична медицина.-2008.-№2.-С.28-32.

6. Николаева Л.И. Иммунитет при разных фор-мах гепатита С/ Л.И.Николаева, Л.В.Оленина, Е.Ф.Колесанова//Rus. J. Immunol. - 1999.-V.4, №2.- P.91-112.

7. Рябоконь О.В. Клініко-патогенетична оцінка імунних і нейроендокринних змін та їх медикаментозна корекція при хронічному гепатиті С: Автореф.дисс. …д.мед.н (14.01.13-Інфекційні хвороби).-Київ, 2006.-42с.

8. Уоллис Д. Аутоиммунные заболевания/Д.Уоллис, А.Метцгер, Р.Эшман//В кн.: Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. Ллора Г., Фишера Т., Адельмана Д. пер. с англ. М.: Практика. - 2000. - С.410 - 442.

9. A comparison of the prevalence of autoantibodies in individuals with chronic hepatitis C and those with autoimmune hepatitis: the role of interferon in the development of autoimmune diseases/ Y.Bayraktar, M.Bayraktar, A.Gurakar et al.// Hepatogastroenterology.-1997.-V.44, № 2.- P.417-425.

10. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disiease profile/F.Cassani, M.Cataleta, P.Valentini et al.//Hepatology.-1997.-V.26.-P.561-566.

11. Chen S.L. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection/S.L.Chen, T.R.Morgan//Int. J. Med. Sci. – 2006. –N3. – P.47–52.

12. Marcellin P. Hepatitis B and Hepatitis C in 2009//Liver Int.-2009.-V.29, №1.- P.1-8.

13. McMurray R.W. Hepatitis C-associated autoimmune disorders/ /Rheum. Dis. Clin. North. Am.-1998.-V.24, N2.- P. 353-374.

14. Pellicano R. Autoimmune manifestations during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C//Minerva Gastroenterol.Dietol.-2005.-V.51.-P.55-61.

15. Yaron T. Interferon induced thyroiditis//J.Autoimmun.-2010.-N34, №3.-P.322-326.

Одержано 24.09.2012 року.

УДК 616.311.2–002:616.31

ЦИТОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ “СТОМАТОФІТ А” І “МЕТРАГІЛ-ДЕНТА” У ПАЦІЄНТІВ З КАТАРАЛЬНИМ ГІНГІВІТОМ

Власюк Т.М.

Міська стоматологічна поліклініка (головний лікар - М.П.Семенів) м.Івано-Франківськ

ЦИТОЛОГІЧЕСКИЕ ЭФЕКТЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНИХ ПРЕПАРАТОВ “СТОМАТОФИТ А”И “МЕТРАГІЛ-ДЕНТА” У ПАЦІЕНТОВ С КАТАРАЛЬНЫМ ГИНГИВИТОМ

Власюк Т.М.

Городская стоматологическая поликлиника (главнйé врач – М.П.Семенив) г.Ивано-Франковск

CYTOLOGICAL EFFECTS OF ANTIBACTERIAL DRUGS “STOMATOFIT A” AND “METRO-HIL-DENTA” IN PATIENTS SUFFERING FROM CATARAL GINGIVITIS

Vlasiuk T.M.

City Stomatological Polyclinic (Chief Dentist - M.P.Semeniv) Ivano-Frankivsk

Резюме. Метою роботи було визначення особливостей морфології інтерфазних ядер клітин буккального епітелію у пацієнтів з гінгівітом різного ступеня складності при застосуванні антибактеріальних препаратів і встановити адекватність змін клітин буккального епітелію до такого виду лікування. Обстежено 60 пацієнтів з катаральним гінгівітом у віці 29–45 років, розподілених на 3 групи: 1) пацієнти, які лікувалися препаратом “Метрагіл-Дента” (30 осіб); 2) пацієнти, яким проводили лікування “Стоматофітом А” (30 осіб). Контрольну групу