

УДК 616.441-002:615.252.065

І.С. Бурдо, І.В. Комісаренко

ТИРЕОПАТІЇ, ІНДУКОВАНІ АМІОДАРОНОМ ТА ІНТЕРФЕРОНАМИ*Військово-медичне управління СБ України, Київ*

Стан щитоподібної залози є інтегральним показником якості довкілля. Щитоподібна залоза одна з перших реагує на екологічне неблагополуччя. В усіх промислово розвинутих країнах відзначається різкий ріст тиреоїдної патології. Крім того, описано випадки тиреоїдної патології, що виникли внаслідок застосування лікарських засобів.

Аміодарон широко використовується як ефективний протиаритмічний засіб, але він може викликати зміни метаболізму тиреоїдних гормонів і патологію щитоподібної залози. Таблетка аміодарону містить 75 мг йоду. Після приймання 200 мг даного препарату вміст йоду в плазмі та сечі збільшується у 40 разів. Аміодарон є бензофурановим похідним, за структурою схожим на молекулу T_4 . Аміодарон втручається в обмін та регуляцію тиреоїдних гормонів на всіх рівнях. Він може знизити синтез тироксину в результаті блокування органіфікації йоду (ефект Вольфа–Чайкова). Блокуючи дейодиназу 2-го типу, він порушує конверсію T_4 у T_3 , блокує захват цих гормонів кардіоцитами та гепатоцитами, що веде до ослаблення стимулюючого впливу тиреоїдних гормонів на міокард. Під впливом аміодарону серцевий м'яз стає більш рефрактерним до ефектів тиреоїдних гормонів, пригнічується виділення ТТГ, виникає антагонізм до нуклеарного T_3 рецептора. Аміодарон у великих кількостях накопичується у жировій тканині та печінці. Період його напіввиведення складає від 1 до 5 місяців [2].

Індуковані аміодароном тиреопатії можуть виникати через тривалий час після відміни препарату. На початку лікування аміодароном у багатьох пацієнтів визначається збільшення рівня ТТГ на тлі нормального вмісту тиреоїдних гормонів.

Розвиток автоімунних реакцій пов'язують із тим, що надмірне вживання йоду призводить до підвищеного йодування тиреоглобуліну та зміни його імуногенних властивостей. Підвищене надходження йоду може сприяти ушкодженню тиреоїдних клітин вільними радикалами.

Вплив аміодарону на функціональний стан щитоподібної залози може спричинювати розвиток

різних патологічних станів: тиреотоксикозу — 15,8%, субклінічного тиреотоксикозу — 1,5%, субклінічного гіпотиреозу 18%, гіпотиреозу — 1,5%, еутиреоїдної гіпертироксинемії — 15,1%.

Існує два варіанти індукованого аміодароном тиреотоксикозу. Аміодароніндукований тиреотоксикоз 1-го типу (АміТ1), або йодіндукований, розвивається внаслідок надмірного надходження йоду до організму. Аміодароніндукований тиреотоксикоз 2-го типу (АміТ2) обумовлено прямою токсичною дією препарату на тиреоцити, внаслідок чого розвивається тиреоїдит із деструктивним тиреотоксикозом із властивим йому фазовим перебігом.

Відомо, що приймання аміодарону може спровокувати розвиток гіпотиреозу, адже надлишок йоду спричинює прогресування автоімунного тиреоїдиту, надто у жінок із наявністю антитіл до тиреопероксидази (Ат-ТПО) [1].

Отже, перед призначенням аміодарону необхідно провести обстеження з визначенням вмісту ТТГ, T_4 віль, T_3 віль, Ат-ТПО, впродовж лікування аміодароном — здійснювати контроль функціонального стану щитоподібної залози 1 раз на 6 місяців. Обов'язковим є повторне обстеження на ТТГ, Ат-ТПО за зміни характеру перебігу аритмії.

Наводимо клінічний випадок із власної практики.

Пацієнтка М., 1930 р. н., впродовж 3 років спостерігалась ендокринологом з приводу хронічного автоімунного тиреоїдиту без порушення функції щитоподібної залози.

Об'єктивно: 08.03.07 р. УЗД: щитоподібна залоза розташована типово, не збільшена. Структура правої частки неоднорідна за рахунок осередкового фіброзу, лівої — за рахунок дрібних гіпоехогенних вузликів розмірами 3 мм, 5 мм, 5,5 мм і осередкового фіброзу.

Аналіз крові: T_4 віль — 0,83 нг/дл (N — 0,7–1,85 нг/дл), T_3 віль — 2,7 пг/мл (N — 1,7–3,6 пг/мл), Ат-ТПО — 5877,0 МО/мл (N — 0–12 МО/мл).

У зв'язку з наявністю у пацієнтки ІХС (дифузний кардіосклероз, суправентрикулярна екстрасисто-

лія, пароксизмальна форма миготливої аритмії, серцева недостатність І ст.) їй був призначений кордарон по 100 мг 2 рази на день.

Об'єктивно: 2008 р., 2009 р. — УЗД щитоподібної залози без динаміки, вміст тиреоїдних гормонів крові в межах норми. 10.07.09 р. хвора звернулась до ендокринолога зі скаргами на дискомфорт у ділянці шиї, напади серцебиття, задишку. УЗД від 10.07.09: щитоподібну залозу збільшено за рахунок обох часток. Структура правої частки: конгломерат змішаних вузлів розмірами від 8,4 мм до 15 мм, структура лівої частки: конгломерат вузлів із кістозною дегенерацією розміром від 8 мм до 15 мм. Об'єм правої частки — 9 см³, лівої — 10 см³.

16.07.09 р. ТТГ — 0,006 Од/мл (N — 0,27–4,2 Од/мл).

Виставлено діагноз: хронічний автоімунний тиреоїдит. Тиреотоксикоз вперше виявлений. Призначено приймання мерказолілу 10 мг на добу, кордарону 200 мг на добу. Незважаючи на проведення лікування, стан хворої не поліпшився, посилювалась екстрасистолічна аритмія.

27.07.09 р. хвору госпіталізували до кардіологічного відділення шпиталю СБУ. Об'єктивно: ехокардіографія — атеросклероз аорти, фіброз аортального кільця. Порожнини серця не збільшено. Гіпертрофії відділів серця не виявлено. Скорочувальна властивість міокарда лівого шлуночка задовільна (ФВ — 70%).

03.08.09 р. — холтер–ЕКГ: за час обстеження зареєстровано 1027 суправентрикулярних екстрасистол, 1 епізод парних, 1 епізод групових, 2 коротких епізоди суправентрикулярної тахікардії. Знижено варіативність серцевого ритму.

Призначено лікування: мерказоліл — дозу збільшено до 20 мг, карведілол, полокард, сімвакор, в/в ПК, тіотріазолін. На тлі приймання мерказолілу виникли різі та біль в очах, розвинувся набряк обличчя. 16.08.09 р. пацієнтку виписано з кардіологічного відділення, але серцевий ритм нормалізувався лише після відміни кордарону та заміни його етациномом.

Через 2 місяці на тлі приймання 20 мг мерказолілу у хворої розвинувся медикаментозний гіпотиреоз.

Консультація проф. І.В. Комісаренка: «Автоімунний тиреоїдит із гіпертиреоїдним компонентом. Функцію щитоподібної залози блоковано прийманням тиреостатиків». Мерказоліл було відмінено. Протягом 3 місяців у пацієнтки зберігався еутиреоїдний стан, порушень серцевого ритму жодного разу не було.

Завдяки добре відомій властивості перешкоджати розмноженню вірусів у клінічній практиці широко використовуються препарати рекомбінантних інтерферонів, зокрема у лікуванні вірусних гепатитів і деяких злоякісних захворювань. Але інтерферони справляють виражену дію не лише на вірус гепатиту, а й на імунну систему загалом. Так, інтерферон може індукувати утворення різних видів аутоантитіл, що призводить до розвитку аутоімунних захворювань, у тому числі ушкодження щитоподібної залози, печінки [1]. Одним з ускладнень противірусної терапії хронічного гепатиту є цитокініндуковані тиреопатії, зокрема цитокініндукований тиреоїдит (ЦІТ), для якого характерна фазність порушень функцій щитоподібної залози. ЦІТ, підгострий і післяпологовий тиреоїдит, аміодароніндукований тиреотоксикоз належать до деструктивних (тиреолітичних) тиреоїдитів. В осіб групи ризику імунокомпетентні клітини, активовані цитокінами, зв'язуються з Fas-рецепторами тиреоцитів, запускаючи механізм апоптозу, що веде до руйнування структурних білків ядра, дефрагментації ДНК, деструктуризації білків цитоскелета.

Клінічна картина цитокініндукованих тиреопатій може бути різною. У 70% випадків ЦІТ має двофазний перебіг. Коротка фаза транзиторного тиреотоксикозу, обумовленого деструкцією тканини щитоподібної залози з викидом у кров надлишку тиреоїдних гормонів, змінюється тривалішою фазою гіпотиреозу. Цитокініндуковані тиреопатії частіше розвиваються у жінок та асоційовані з носійством Ат-ТПО. Ризик їх розвитку у носіїв Ат-ТПО, які отримують препарати інтерферонів, складає близько 20%. Тому перед призначенням терапії інтерферонами необхідно визначити функцію щитоподібної залози та рівень Ат-ТПО. Зміна схеми або відміна терапії інтерферонами не впливає на перебіг захворювання.

У низці випадків призначення цитокінів може призвести до маніфестації хвороби Грейвса, на яку припадає до 10% усіх ЦІТ. За цього захворювання розвивається справжній, а не деструктивний тиреотоксикоз внаслідок гіперфункції щитоподібної залози, індукованої стимулюючими антитілами. Важливою є диференційна діагностика цих варіантів тиреотоксикозу. За ЦІТ функція щитоподібної залози врешті-решт нормалізується, немає потреби у відміні терапії цитокінами, що призначалася за життєвими показаннями. Водночас хвороба Грейвса вимагає активного лікування тиреостатиками, а питання продовження терапії препаратами інтер-

ферону є дуже проблематичним. За виявлення ЦІТ у тиреотоксичній фазі лікування тиреостатиками не проводять. Частіше для нівелювання симптомів тиреотоксикозу призначають бета-блокатори. Через 3–6 місяців у пацієнта відбувається короточасна нормалізація функції щитоподібної залози, після чого розвивається транзиторна гіпотиреоїдна фаза. Необхідно призначати замісну терапію препаратами тироксину для підтримки нормального рівня ТТГ. Через один рік замісну терапію відмінюють, у більшості пацієнтів повторного підвищення рівня ТТГ не відбувається. Іноді після ЦІТ залишається стійкий гіпотиреоз, який вимагає довочасної замісної терапії.

Отже, препарати інтерферонів слід призначати дуже обережно, зважаючи очікувану терапевтичну ефективність і ризик розвитку небажаних наслідків [3].

Наводимо клінічний випадок.

У пацієнтки К., 1958 р. н., 2006 року було виявлено хронічний вірусний гепатит «С» ыз мінімальною активністю, реплікативну фазу (RNA HCV+, асоційований із генотипом 1в). Протягом 9 місяців вона отримувала комбіновану протівірусну терапію (інтрон А 3 млн. 3 рази на тиждень в/м, рібаверин 1000 мг на день перорально). На тлі лікування розвинулася вторинна анемія, лейкопенія.

27.05.08 р. аналіз крові: еритроцити — $2,43 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити — $3,1 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобін — 77 г/л, ШОЕ — 18 мм/год., гіпохромія+++, анізоцитоз+; анти-HCV — позитивний, холестерин — 5,3 ммоль/л, АлТ — 15 Од/л, АсТ — 28 Од/л, ЛДГ — 571 Од/л, ГГТ — 48 Од/л.

02.06.08 р. хвора звернулася до ендокринолога зі скаргами на сонливість, набряк обличчя, мерзлякуватість. Об'єктивно: УЗД — щитоподібна залоза розташована типово, не збільшена. Структура обох часток неоднорідно гіпоехогенна. Об'єм правої частки — 7 см³, лівої — 5,5 см³.

Аналіз крові 06.06.08 р.: ТТГ — 70,45 Од/мл, Т₄віль — 2,97 пмоль/л. Діагностовано гіпотиреоз, призначено L-тироксин 50 мкг, потім дозу збільшено до 100 мкг. На тлі лікування тироксином, сорбіфером, метилурацилом стан здоров'я хворої поліпшився, зменшилися загальна слабкість, набряк обличчя. Аналіз крові: гемоглобін — 117 г/л, еритроцити — $3,44 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцити — $4,2 \times 10^9/\text{л}$.

Пацієнтка К. регулярно, впродовж 1,5 року, приймає L-тироксин 100 мкг. Самопочуття задовільне, скарг немає.

ЛІТЕРАТУРА

1. www.eurolab.ua.
2. Климаская Н.В., Мелеховец О.К. Особенности антиаритмической терапии у больных с тиреотоксическим сердцем // Проблемы эндокринной патологии. — 2005. — №4. — С. 3–7.
3. Стригалева Н., Подзолкин А., Фадеев В. Цитокининдуцированные тиреопатии // Врач. — 2005. — №3. — С. 35–36.

РЕЗЮМЕ

Тиреопатии, индуцированные амиодароном и интерферонами

И.С. Бурдо, И.В. Комиссаренко

В статье описаны клинические случаи тиреопатий, развившихся в результате приёма амиодарона или интерферонов.

Ключевые слова: тиреопатии, амиодарон, интерферон, побочное действие.

SUMMARY

Thyroid pathologies induced by amiodaronum and interferon

I. Burdo, I. Komisarenko

In this article the clinical cases of thyroid pathologies which arouse after taking amiodaronum and interferons are described.

Key words: thyroid pathologies, amiodaronum, interferon, side effect.

Дата надходження до редакції 23.07.2010 р.