

Клиническая медицина

**ПОРАЖЕНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ,
ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ
ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С**

Дудник О.В., Орлова С.Н.

*ФГБОУ ВО Ивановская ГМА Минздрава России,
кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии*

Ключевые слова: хронический гепатит С, противовирусная терапия, щитовидная железа, интерферон-индуцированная тиреопатия.

Резюме: в статье представлено исследование особенностей поражения щитовидной железы в ходе противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С. Показано, что на фоне противовирусной терапии у половины пациентов регистрировались нарушения функции щитовидной железы в виде аутоиммунного тиреоидита на 8–16 неделе терапии, встречалось с одинаковой частотой у мужчин и женщин, как с 1-ым, так и с 2, 3-им генотипами вируса, в отсутствие клинических проявлений заболевания. Появление интерферон-индуцированной тиреопатии не потребовало снижения дозы или отмены терапии интерфероном.

Resume: The article presents a study of the characteristics of the thyroid lesion on the background of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C. Men and women, both with the 1st, and with the 2nd, 3rd genotype of the virus, in the absence of clinical manifestations of the disease. The appearance of interferon-induced thyroopathy did not require a dose reduction or cancellation of interferon therapy.

Актуальность По данным литературы, примерно у 5–10% пациентов, получающих α -ИФН в качестве противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС), диагностируются те или иные нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) [6, 7]. Интерферон-индуцированная тиреопатия – собирательное понятие, объединяющие, как правило, три нозологические патологии ЩЖ: аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото), деструктивный тиреоидит, диффузный токсический зоб (ДТЗ), пусковым механизмом которых служит воздействие α -интерферона (ИФН) [4].

Аутоиммунный тиреоидит характеризуется развитием гипопункции ЩЖ, что проявляется нарастанием в сыворотке крови уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и снижением уровня свободного тироксина (Т4), не требует коррекции дозы или отмены α -ИФН. При данной патологии назначается заместительная терапия тиреоидными гормонами.

Деструктивный тиреоидит, как правило, возникает на фоне спорадического или эндемического зоба. Клинически проявляется в виде эпизода возникшего тиреотоксикоза (изменение размеров ЩЖ при этом не происходит) и снижением уровня ТТГ, а уровень Т4 всегда повышен. Медикаментозная коррекция осуществляется короткодействующими β -блокаторами.

ДТЗ клинически характеризуется развернутой картиной тиреотоксикоза, ЩЖ увеличивается в размерах, в сыворотке крови определяется значительное снижение

Клиническая медицина

уровня ТТГ и повышение концентрации Т4. При легкой степени ДТЗ назначают короткодействующие β-блокаторы, при средней и тяжелой – терапия α-ИФН должна быть прекращена с последующим лечением тиреостатическими препаратами [1].

У большинства пациентов нарушение функции ЩЖ возникает на ранних сроках лечения ИФН (в первые 3 месяца), хотя возможно ее появление на протяжении всего лечения, а также в отдаленном периоде. Клиническими предикторами цитокин-индуцированных тиреопатий у больных, получающих ПВТ по поводу ХГС, являются: женский пол, старший возраст, большая продолжительность заболевания, выраженная активность воспалительного процесса в печени. У подавляющего большинства пациентов с исходно существовавшим аутоиммунным тиреоидитом его проявления усугубляются на фоне лечения ИФН [3].

Возникновение тиреопатии на фоне ПВТ ХГС не является показанием к ее отмене или снижению дозы α-ИФН [5]. Отмена терапии практически не отражается на течении аутоиммунной тиреопатии – она все равно проходит две типичные фазы (короткой – деструктивный тиреоидит, сменяющийся гипотиреозом) и, как правило, заканчивается гипотиреозом. Даже если предположить, что продолжение терапии ухудшит прогноз со стороны ЩЖ, то худшим последствием в этом плане будет стойкий гипотиреоз, лечение которого достаточно просто, тогда как при отмене ПВТ у пациента сохранится вирусный гепатит, последствия которого несоизмеримо тяжелее. В тоже время курс ПВТ весьма дорог, и его прерывание делает бессмысленными сделанные затраты. То же самое касается ДТЗ, при которой наиболее предпочтительно назначение тиреостатической терапии на фоне продолжающегося курса противовирусного лечения [2, 3].

Цель исследования: определить структуру и частоту возникновения интерферон-индуцированной тиреопатии в ходе противовирусной терапии хронического гепатита С.

Материалы и методы. В гепатологическом отделении дневного стационара ОБУЗ ГКБ № 1 г. Иваново находятся на амбулаторном лечении 72 пациента с ХГС: 38 (52,8%) больных с 1 генотипом ВГС и 34 (47,2%) человека со 2 и 3 генотипом вируса. Диагноз ХГС установлен на основании обнаружения РНК ВГС методом ПЦР.

Генотип 1 определен у 12 (31,6%) пациентов, генотип 1а – у 6 (15,8%) больных и генотип 1в – у 20 (52,6%) наблюдаемых. С учетом генотипа 1 ВГС всем пациентам была назначена тройная ПВТ ХГС с применением ПегИФНа2а, рибавирина, нарлапревира и ритонавира. Среди пациентов, получающих тройную ПВТ ХГС мужчин было 20 (52,6%) человек, женщин – 18 (43,4%). Средний возраст больных – $38,5 \pm 7,6$ лет. У 4 (10,5%) пациентов в анамнезе сахарный диабет II типа, у 2 (5,3%) больных – экзема кожи. Анемия была диагностирована у 2 (5,3%) пациентов, лейкопения – 1 (2,6%) больного, тромбоцитопения – у 5 (13,1%) наблюдаемых. Изменения в биохимических показателях крови (повышение уровня АлАТ, АсАТ) имели место у 33 (86,8%) человек. Всем пациентам была выполнена оценка степени фиброза печени на аппарате FibroScan. Фиброз F 2 регистрировался у 2 (5,3%) больных, F3 – у 27 (71,1%) человек, F4 – у 9 (23,6%) пациентов.

Клиническая медицина

Генотип 2 определен у 9 (26,5%) пациентов, 3 генотип – у 25 (73,5%) больных. С учетом генотипа 2, 3 ВГС всем пациентам была назначена двойная ПВТ ХГС с применением ПегИФНа2а и рибавирина. Среди пациентов, получающих двойную ПВТ ХГС мужчин было 18 (52,9%) человек, женщин – 16 (47,1%). Средний возраст больных – 42,6±4,5 лет. У 4 (11,8%) пациентов в анамнезе сахарный диабет II типа. Анемия была диагностирована у 1 (2,9%) больного, лейкопения – у 3 (8,8%) больных, тромбоцитопения – у 6 (17,4%) наблюдаемых. Изменения в биохимических показателях крови (повышение уровня АЛАТ, АсАТ) имели место у 30 (88,2%) человек. Фиброз F2 регистрировался у 1 (2,9%) больного, F3 – у 21(61,8%) пациента, F4 – у 12 (35,3%) человек.

Все пациенты до начала ПВТ были консультированы эндокринологом, заболеваний ЩЖ выявлено не было. Контроль состояния ЩЖ (определение уровня ТТГ, Т4, консультация эндокринолога, УЗИ ЩЖ по показаниям) на фоне лечения ИФН выполнялся ежемесячно.

Результаты. На 4 неделе ПВТ ХГС мы наблюдали изолированное снижение уровня Т4 у 8 (21,1%) больных (5 (62,5%) мужчин и 3 (37,5%) женщин) с 1-ым генотипом ВГС и у 7 (20,6%) пациентов (3(42,9%) мужчин и 4 (57,1%) женщин) с 2, 3-им генотипами вируса.

На 8 неделе терапии уже у половины пациентов было диагностировано снижение уровня Т4. Всего у больных с 1-ым генотипом 20 (52,6%) человек: 13 (65,0%) мужчин и 7 (35,0%) женщин. С 2, 3-им генотипом – 16 (47,1%) пациентов: 7 (43,8%) мужчин и 9 (56,2%) женщин. Снижение уровня гормона ТТГ, при повышении Т4 наблюдалось у 1 (2,6%) мужчины с 1-ым генотипом ВГС, при этом структура и размер щитовидной железы оставались в норме, что свидетельствовало о развитии кратковременной стадии тиреотоксикоза (деструктивный тиреоидит), который через 4 недели перешел в аутоиммунный тиреоидит (ТТГ стал в норме, Т4 – ниже нормы).

На 12 неделе терапии показатели гормонов Т4 и ТТГ оставались практически прежними и вновь уже у 2 (5,3%) больных (мужчины и женщины) с 1-ым генотипом ВГС мы наблюдали стадию кратковременного тиреотоксикоза с переходом в стадию аутоиммунного тиреоидита.

Максимальное количество пациентов с диагностированной интерферон-индуцированной тиреопатией мы наблюдали на 16 неделе терапии: 21 (55,3%) больной (10 (47,6%) мужчин и 11 (52,4%) женщин) с 1-ым генотипом ВГС и 19 (55,9%) пациентов (8 (42,1%) мужчин и 11 (57,9%)) женщин с 2, 3-им генотипами вируса.

По окончании ПВТ уровень гормонов щитовидной железы нормализовался у большинства пациентов, изолированное снижение показателя Т4 регистрировалось у 14 (19,4%) больных (рисунок 1).

Клиническая медицина

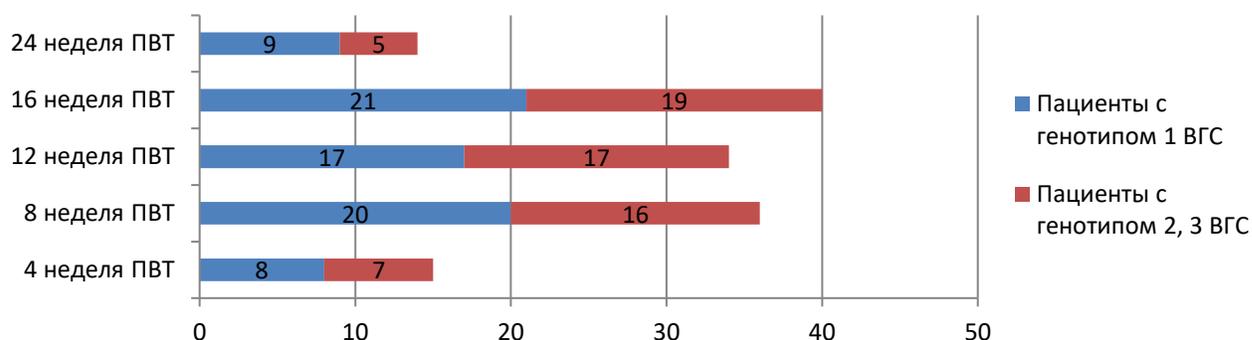


Рис.1. - Абсолютное число больных ХГС, получающих ПВТ со сниженным показателем уровня гормона Т4

Стоит отметить, что у пациентов, у которых было диагностировано изменение уровня гормонов ЩЖ, клинических проявлений заболевания не наблюдалось. Больные были консультированы эндокринологом. Клиническое состояние изолированного снижения уровня Т4 было расценено, как развитие аутоиммунного тиреоидита на фоне терапии ИНФ. При этом снижение дозы или отмена ИНФ не потребовалась.

Также у больных, получающих тройную ПВТ ХГС были выявлены такие побочные эффекты, как лейкопения, тромбоцитопения, анемия (таблица 1). Треть пациентов отметила снижение массы тела на фоне терапии. У одного мужчины наблюдалась крапивница.

Табл.1 – . Побочные эффекты ПВТ ХГС, абс. (%)

	Пациенты с генотипом 1 ВГС, n = 38				
	До начала ПВТ	4 неделя ПВТ	8 неделя ПВТ	12 неделя ПВТ	16 неделя ПВТ
Анемия	2 (5,3)	10 (26,3)	11 (28,9)	15 (39,5)	9 (23,7)
Лейкопения	1 (2,6)	20 (52,6)	27 (71,1)	25 (73,7)	19 (50)
Тромбоцитопения	5 (13,1)	21 (55,3)	29 (76,3)	24 (63,2)	17 (44,7)
	Пациенты с генотипом 2, 3 ВГС n = 34				
	До начала ПВТ	4 неделя ПВТ	8 неделя ПВТ	12 неделя ПВТ	16 неделя ПВТ
Анемия	1 (2,9)	5 (14,7)	8 (23,5)	9 (26,5)	6 (17,6)
Лейкопения	1 (2,9)	8 (23,5)	9 (26,5)	9 (26,5)	8 (23,5)
Тромбоцитопения	3 (8,8)	10 (29,4)	15 (44,1)	16 (47,1)	15(44,1)

Заключение. На фоне ПВТ ХГС у половины пациентов регистрировались нарушения функции ЩЖ. Развитие интерферон-индуцированной тиреопатии чаще всего наблюдалось в виде аутоиммунного тиреоидита на 8–16 неделях ПВТ, встречалось с одинаковой частотой у мужчин и женщин, как с 1-ым, так и с 2, 3-им генотипами ВГС, при этом имело место изолированное снижение уровня Т4 (при нормальных показателях ТТГ), в отсутствие клинических проявлений заболевания. Появление интерферон-индуцированной тиреопатии не потребовало снижения дозы или отмены терапии ИНФ.

Литература

Клиническая медицина

1. Архипова Г.А. Причины и механизмы развития гипотиреоза (литературный обзор) // Вестник Ошского государственного университета. – 2016. – С. 9-14.
2. Варианты дисфункции щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С (на материале Алтайского края) / Н.С. Лубская, М.А. Никонорова, В.М. Гранитов, О.И. Матрос // Вестник Мордовского университета. – 2017. – Т.27. – №3. – С. 304–314.
3. Моргунова Т.Б., Решетник Н.А., Фадеев В.В. Цитокининдуцированные тиреопатии // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т. 1. – № 1. – С. 19-28.
4. Никитин И.Г. Поражение щитовидной железы на фоне противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов / И.Г. Никитин // Лечебное дело. – 2007. – № 1. – С. 69-74.
5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Под редакцией Ивашкина В.Т., Ющук Н.Д. Москва, 2017, 69 с.
6. Vini E.J., Mehandru S. / Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study // Arch. Intern. Med. – 2004. – V. 164(21) – P. 2371–2376.
7. The clinical and physiological spectrum of interferon–alpha induced thyroiditis: toward a new classification / Mandac J.C., Chaudhry S., Sherman K.E., Tomer Y. // Hepatol. – 2006. – V. 43 – P. 661.