

Поражения щитовидной железы на фоне противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов

 И.Г. Никитин

Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета РГМУ

Противовирусная терапия **хронических вирусных гепатитов** (ХВГ) ассоциирована с риском серьезных осложнений, в числе которых фигурируют и различные варианты поражения **щитовидной железы** (ЩЖ). При этом часто уже к моменту первичной диагностики ХВГ В или С обнаруживается патология ЩЖ в виде аутоиммунного тиреоидита. Данную форму поражения ЩЖ у больных ХВГ В и С (чаще это молодые женщины) обычно связывают с внепеченочными проявлениями. Однако нередко патология ЩЖ клинически дебютирует именно в период этиопатогенетического (противовирусного) лечения ХВГ. В этом случае от патологии ЩЖ зависит дальнейшая терапевтическая тактика: продолжать ли начатое противовирусное лечение или нет, и если продолжать, то не требуется ли в этот момент назначение дополнительных лекарственных средств или временная коррекция дозы противовирусных препаратов.

Практика терапии ХВГ показывает, что приблизительно у 1/3 пациентов, получающих в качестве составного (или единственного) элемента терапии α -интерфероны, возникают те или иные нарушения функции ЩЖ. Иногда эти нарушения могут быть с большой долей вероятности спрогнозированы, если учитывать данные обследования пациентов еще на старте противовирусной терапии (хотя иногда нарушения развиваются впервые на фоне исходно нормальной функции ЩЖ).

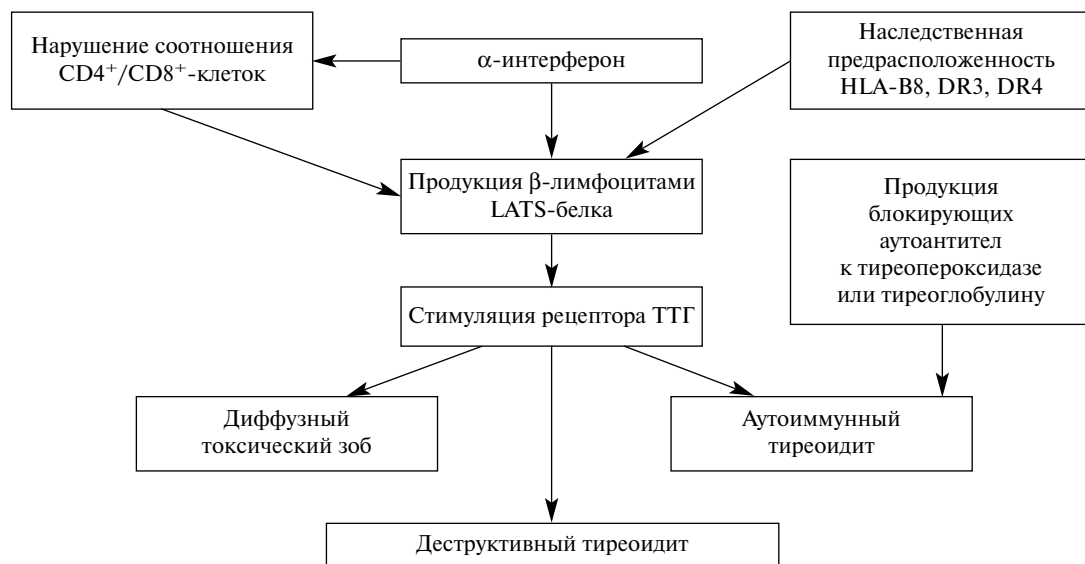
Сегодня можно считать очевидным, что поражения ЩЖ на фоне проведения противовирусного лечения ХВГ этиопатогенетически связаны с использованием **α -интерферонов**. В медицинской литературе даже появился термин “интерферон-индуцированная тиреопатия”. Однако, как показали исследования последних лет, термин этот — понятие собирательное и объединяет в себе как минимум три нозологических варианта поражения ЩЖ, сходных только в одном — пусковым моментом их развития является воздействие α -интерферона. К **вариантам повреждений ЩЖ на фоне применения α -интерферона** у пациентов с ХВГ относятся:

- аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото);
- деструктивный тиреоидит;
- диффузный токсический зоб (ДТЗ).

Кроме того, некоторые исследователи относят сюда и **подострый тиреоидит** (тиреоидит де Кервена), который обычно развивается как аутоиммунное повреждение ЩЖ в ответ на перенесенную инфекцию носоглотки у больных с нейтропенией.

Патогенез поражения ЩЖ

Основные этиопатогенетические звенья поражения ЩЖ у пациентов, получающих в качестве противовирусной терапии α -интерферон, представлены на рисунке. Более или менее длительное воздействие α -интерферона на организм сопровождается из-



Предполагаемые механизмы повреждения ЩЖ под воздействием α -интерферона.

менением соотношения субпопуляций $CD4^+$ и $CD8^+$ -лимфоцитов, что ассоциировано со стимуляцией В-лимфоцитов и синтезом ими особого белка – **LATS-протеина** (long acting thyroid stimulator – длительно действующий тиреоидный стимулятор). При этом наиболее часто продукция LATS-протеина В-клетками происходит у пациентов, имеющих определенный аллельный набор генов главного комплекса гистосовместимости: HLA-B8, DR3, DR4.

Измененный состав субпопуляций лимфоцитов и продукция аномальных белков сопровождаются резкой стимуляцией солубельного рецептора к **тиреотропному гормону** (ТТГ), что в условиях дальнейшего воздействия α -интерферона может реализоваться как минимум в 3 самостоятельных нозологических варианта поражения ЩЖ. ДТЗ возникает у пациентов с гаплотипами HLA-B8, DR3, DR4 и высоким содержанием LATS-протеина в сыворотке крови. Аутоиммунный тиреоидит с высокой вероятностью развивается на фоне выявления высокого титра блокирующих аутоантител к тиреопероксидазе или тиреоглобулину.

Деструктивный тиреоидит обычно возникает на фоне уже скомпрометированной к моменту начала лечения ЩЖ (эндемический или спорадический зоб, не диагностированный ранее аутоиммунный тиреоидит).

Конечно, этиопатогенетические механизмы повреждения ЩЖ у обсуждаемой категории пациентов более сложны, но мы позволили себе остановиться лишь на принципиально важных моментах, которые могли бы быть полезными как в плане прогнозирования этих вариантов, так и при их дифференциальной диагностике.

Аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) характеризуется более или менее быстрым развитием **гипофункции ЩЖ**, что проявляется, в первую очередь, изменением лабораторных показателей – нарастанием в сыворотке крови уровня ТТГ и снижением **свободной фракции тироксина** ($СФТ_4$). Кроме того, в сыворотке крови всегда в высоких диагностических титрах определяются блокирующие аутоантитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину (ан-

титела к тиреопероксидазе являются наиболее чувствительным и ценным тестом).

При пальпации ЩЖ имеет повышенную плотность, но нормально подвижна, смещается, отсутствует увеличение регионарных лимфатических узлов.

Ультразвуковое исследование ЩЖ выявляет неоднородность ее структуры, при этом капсула всегда остается интактной, регионарные лимфатические узлы не увеличены. Могут отмечаться очаговые образования, которые всегда требуют проведения дифференциальной диагностики с аденомами или раком ЩЖ. Полезно в этом смысле **цветовое доплеровское картирование ЩЖ**, при котором очаги, связанные с лимфоидной инфильтрацией при аутоиммунном тиреоидите (псевдоузловая форма аутоиммунного тиреоидита), не демонстрируют очаговой васкуляризации, в то время как истинные аденомы, а тем более рак ЩЖ характеризуются весьма интенсивным кровотоком в выявленном очаговом образовании. Необходимо взять за правило, что любое очаговое образование ЩЖ по возможности должно быть подвергнуто биопсии. Кровоток в ЩЖ в целом снижается ($<0,45$ отн. ед.), что объясняется междольковым склерозом, характерным для продвинутой стадии болезни.

Иногда аутоиммунный тиреоидит может развиваться и через **кратковременную стадию тиреотоксикоза**, связанную, по сути, с развитием деструктивного тиреоидита. При этом у пациента могут быть выявлены клинико-лабораторные проявления гиперфункции ЩЖ (сниженный уровень ТТГ, повышенный уровень СФТ₄), но одновременно в диагностических титрах выявляются блокирующие аутоантитела и не определяется LATS-протеин. Цветовое доплеровское картирование может демонстрировать феномен гиперваскуляризации ЩЖ — регионарный кровоток в этом случае превышает верхние пределы нормальных величин ($>0,75$ отн. ед.).

Обычно при развитии аутоиммунного тиреоидита у пациентов, получающих противовирусную терапию с использованием **α -интерферона**, коррекции дозы последнего или тем более его отмены не требуется.

При выявлении повышенного уровня ТТГ назначается **заместительная терапия тиреоидными гормонами**. При этом необходимо помнить, что лучше начинать с препаратов, содержащих только тироксин — L-тироксин, эутирокс. Начальная доза этих препаратов должна составлять 12,5–25 мкг/сут с последующим ежемесячным контролем ТТГ и СФТ₄, дозу препарата следует увеличивать при необходимости (не более чем 25 мкг за ступень). Следует избегать лекарственных форм тиреоидных гормонов, содержащих в своем составе трийодтиронин (тиреотом, тиреокомб). Хотя эти препараты позволяют быстрее достичь состояния эутиреоза, но их назначение также очевидно связано с развитием серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно в условиях продолжающейся терапии α -интерфероном у лиц старше 40 лет. Окончательная доза тиреоидных гормонов определяется уровнем ТТГ и СФТ₄ в сыворотке крови, контролируемым ежемесячно, при этом целесообразно стремиться к поддержанию эутиреоидного состояния. При плохой переносимости тиреоидных гормонов в качестве дополнительного средства могут быть назначены β -блокаторы (пропранолол).

Деструктивный тиреоидит

Деструктивный тиреоидит обычно возникает на фоне уже скомпрометированного морфофункционального состояния ЩЖ (как правило, спорадического или эндемического зоба), а иногда эпизод деструктивного тиреоидита может возникнуть и на фоне аутоиммунного тиреоидита. Вот почему столь важна адекватная интерпретация состояния ЩЖ уже на старте лечения α -интерферонами.

Клинически деструктивный тиреоидит характеризуется эпизодом возникшего **тиреотоксикоза** (тахикардия, блеск глаз и другие симптомы), а изменения размеров ЩЖ при этом не происходит.

В сыворотке крови у пациентов отмечается снижение уровня ТТГ (иногда он может быть нормальным), а уровень СФТ₄ всегда повышен. Особо следует отметить, что при деструктивном тиреоидите не выявляется LATS-протеин; уровни блокирующих аутоантител могут быть достаточно высокими, если патологический процесс развивается на фоне аутоиммунного тиреоидита.

Ультразвуковое исследование не выявляет сколь-либо существенных изменений со стороны паренхимы ЩЖ, а цветовое доплеровское картирование обнаруживает незначительное ускорение паренхиматозного кровотока.

Обычно существенной **медикаментозной коррекции**, за исключением короткодействующих β -блокаторов, не требуется. Дозировка β -блокаторов определяется темпами регресса тахикардии и нормализации уровней ТТГ и СФТ₄. При отсутствии положительной динамики в течение 1 мес на фоне такого лечения требуется рассмотреть вопрос о целесообразности продолжения терапии α -интерфероном.

Диффузный токсический зоб

Назначением α -интерферонов у пациентов с ХВГ может быть индуцирован ДТЗ (аутоиммунный тиреотоксикоз, болезнь Грейвса). Данная форма поражения ЩЖ чаще выявляется у женщин относительно молодого возраста. У родственников этих пациентов в анамнезе могут иметься указания на наличие ДТЗ, а также сахарного диабета I типа, витилиго, хронической надпочечниковой недостаточности. Более чем у 80% пациентов с ДТЗ выявляется весьма специфический аллельный набор гаплоти-

пов главного комплекса гистосовместимости: HLA-B8, DR3, DR4.

Клинически ДТЗ характеризуется развернутой картиной **тиреотоксикоза**: тахикардия (возможны пароксизмы мерцательной аритмии), субфебрилитет, снижение массы тела, развитие глазных симптомов, претибиальной микседемы и отеочной офтальмопатии (ее следует дифференцировать с эндокринной офтальмопатией). ЩЖ обычно увеличивается в размерах за счет обеих долей и перешейка, структура ее плотноэластическая, однородная.

В сыворотке крови определяется значительное снижение уровня ТТГ (иногда ниже порога минимальной концентрации) и повышение концентрации СФТ₄. Также в сыворотке крови обнаруживают высокие уровни LATS-протеина и высокие диагностические титры антител к солубельной фракции ТТГ-рецептора (последнее весьма специфично для ДТЗ).

Ультразвуковое исследование выявляет увеличение ЩЖ со снижением ее экзогенности ("облаковидная" структура), а при цветовом доплеровском картировании определяется значительное увеличение паренхиматозного кровотока (>0,75 отн. ед.).

Тяжесть развившегося тиреотоксикоза определяется комплексом симптомов, характеризующих степень поражения сердечно-сосудистой системы, мышц, нарушений метаболизма и офтальмопатии. **При легкой степени тяжести** ДТЗ противовирусную терапию α -интерфероном обычно не отменяют, назначая при этом дополнительные короткодействующие β -блокаторы.

При ДТЗ средней и тяжелой степени противовирусная терапия α -интерфероном должна быть прекращена с последующим полноценным лечением тиреотоксикоза. В качестве базисной терапии применяют тиреостатические препараты в сочетании с β -блокаторами. Из тиреостатических препаратов предпочтительнее использовать пропилтиоурацил, а не производные тима-

Тактика ведения пациентов с интерферон-индуцированным повреждением ЩЖ

Тип повреждения	Гормональный профиль	Лечение	Противовирусное лечение
Аутоиммунный тиреоидит (гипотиреоз)	ТТГ ↑; антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину ↑	L-тироксин	Продолжается
Деструктивный тиреоидит	ТТГ ↓; СФТ ₃ ↑; СФТ ₄ ↑; LATs-протеин не определяется	Не требуется	Продолжается
— нет симптомов тиреотоксикоза			
— есть симптомы тиреотоксикоза		β-блокаторы	При контроле ситуации продолжается, при отсутствии контроля — отменяется
Диффузный токсический зоб	ТТГ ↓; СФТ ₄ ↑; СФТ ₃ ↑; LATs-протеин ↑; антитела к ТТГ-рецептору ↑		
— легкое течение		Тиреостатики (предпочтительнее пропилтиоурацил)	Продолжается
— выраженные симптомы тиреотоксикоза		Терапия радиоактивным йодом	Отменяется
Обозначения: ↑ — показатель повышен; ↓ — показатель снижен; СФТ ₃ — свободная фракция трийодтиронина.			

зола, поскольку последние могут индуцировать развитие тяжелой нейтропении (нейтропения зачастую уже имеется после проведения терапии α-интерферонами). После достижения эутиреоидного состояния (обычно через 40–60 дней тиреостатической терапии) дополнительно назначаются небольшие дозы тиреоидных гормонов (25–50 мкг/сут тироксина) для уменьшения зобогенного эффекта тиреостатической терапии.

В некоторых странах (например, в США) впервые выявленный ДТЗ у молодых лиц служит прямым показанием к **терапии радиоактивным йодом**. Однозначного отношения к подобной тактике ведения пациентов нет, поскольку терапия радиоактивным йодом в отдаленном периоде может вести к неконтролируемому гипотиреозу и достоверно более частому возникновению опухолей головы и шеи.

Рецидив ДТЗ после проведенной тиреостатической терапии (общая продолжительность которой может составлять до 2 лет, но не более) является показанием к хирургической резекции ЩЖ.

В 2002 г. Американская ассоциация эндокринологов разработала **стандарты диагностики поражений ЩЖ и тактику ведения пациентов**, получающих противовирусное лечение по поводу ХВГ (таблица).

Заключение

Поражения щитовидной железы, индуцированные α-интерфероном у пациентов с хроническими вирусными гепатитами — неоднородная группа заболеваний, характеризующаяся разнонаправленными сдвигами гормонального профиля, клинической картины и данных инструментальных методов обследования. Как нам кажется, представленный вниманию профессио-

нальной аудитории материал может оказать определенную помощь в ведении столь сложной категории пациентов.

Рекомендуемая литература

Дедов И.И., Трошина Е.А., Юшков П.В. и др. Диагностика заболеваний щитовидной железы. М., 2001.

Никитин И.Г. Состояние центральной и регионарной гемодинамики у лиц молодого возраста с ювенильной гиперплазией щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1993.

Diseases of the Thyroid / Ed. by Braverman L.E. Totowa, 2000.

Fisemann F. Management of patients with chronic viral hepatitis who develop IFN- α -induced thyroid disorders // J. Clin. End. Metabol. 2005. P. 234–238.

Laycock J.F., Wise P.H. Essential Endocrinology. Oxford, 1996.

Nikitin I.G., Kislyak O.A. Color-doppler mapping in teenagers with autoimmune thyroiditis // Black-Sea International Conference on Visualization. 1992. P. 234.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Кардиология”

Подписку можно оформить
в любом отделении связи России и СНГ.

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода
по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81609.