

УДК 616.441-002-08:616.36-002.2+616.98:578.828

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ПРИ ВОЗНИКНОВЕНИИ У НИХ ИНТЕРФЕРОНИНДУЦИРОВАННОГО ТИРЕОИДИТА

Д.К. Садыкова, ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия»

Садыкова Динара Камильевна – e-mail: dinara-sadykova@yandex.ru

В исследование вошли пациенты с хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией, которым была проведена интерферонотерапия. Каждые 2 месяца терапии оценивалась тиреоидная функция. Были получены данные, что на фоне интерферонотерапии частота развития тиреоидной дисфункции выше, чем в среднем в популяции в 11,7 раз. Предложен алгоритм ведения этих пациентов.

Ключевые слова: интерферонотерапия, тиреоидная дисфункция, хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция.

The study included patients with chronic hepatitis C and HIV infection who received interferon. Every 2 months of therapy thyroid function was evaluated. Data were obtained that compared the incidence of thyroid interferon dysfunction is higher than the average population of 11.7 times. An algorithm of management of these patients.

Key words: interferon-alpha treatment thyroid dysfunction, chronic hepatitis C, HIV – infection.

В настоящее время среди вирусных гепатитов (ВГ), в связи с иммунизацией против гепатита В, превалирует заболеваемость гепатитом С. Чаще это заболевание встречается в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией. У этих пациентов отмечается быстрое прогрессирование заболевания на фоне тяжелого иммунодефицита, что было подтверждено в нескольких исследованиях, причем в некоторых из них использовалась гистологическая верификация диагноза. В настоящее время интерфероны (в том числе и высокотехнологичные – пегилированные) широко и достаточно успешно используются в терапии хронических вирусных гепатитов [1–3]. Известно, что эти препараты имеют высокую частоту возникновения различных осложнений, в том числе и со стороны щитовидной железы (ЩЖ) [4–8]. Однако работ, в том числе и в международных изданиях, посвященных данной проблеме, немного. Кроме того, они не дают исчерпывающей информации по ряду вопросов: частота возникновения тиреоидной дисфункции, характер данных изменений, корреляции с возникновением других интерферониндуцированных осложнений, тактика ведения данных пациентов, возможная отмена интерферонотерапии (ИФТ). На фоне интерферонотерапии при остром гепатите С предотвращается хронизация процесса, при хроническом гепатите С – формирование цирротической стадии, при циррозе печени – его декомпенсация, развитие гепатоцеллюлярной карциномы [9]. Кроме того, рядом авторов указывается, что частота возникновения осложнений ИФТ у пациентов с ХВГС выше, чем у пациентов с ХВГВ [10, 11]. Поэтому, согласно 1-й Европейской конференции по выработке консенсуса по терапии хронических гепатитов В и С у больных с ВИЧ-инфекцией, данная терапия показана всем ВИЧ-инфицированным с хроническим гепатитом С. В России единственной категорией граждан, которым проводится бесплатное лечение вирусных гепатитов пегилированными интерферонами зарубежного производства являются пациенты с ВИЧ-инфекцией. В Пермском крае приоритетный национальный проект «Здоровье» по лечению хронических гепатитов у ВИЧ-инфицированных действует с 2006 года [12].

Цель исследования: изучить влияние интерферонотерапии при лечении хронического гепатита С на тиреоидную функцию у пациентов с ВИЧ – инфекцией. Определить так-

тику ведения пациентов при возникновении тиреоидной дисфункции и решить вопрос о необходимости отмены интерферонов.

Материалы и методы

Обследован 131 пациент с хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией. Критериями исключения явились: проведение ВААРТ, тяжелые оппортунистические инфекции, проводимая раннее интерферонотерапия. В качестве противовирусной терапии пациентам назначались пролонгированные формы интерферонов пегинтерферон альфа-2а (Пегасис) 180 мкг и пегинтерферон альфа-2b (Пегинтрон) 1,5 мкг/кг массы 1 раз в неделю совместно с препаратом рибавирин 800–1200 мг по весу, ежедневно, в течение 48 недель.

Основную группу составил 101 пациент, которым проводилась стандартная противовирусная терапия гепатита С с включением интерферонов пролонгированного действия. В группу сравнения вошли 30 пациентов, не получающих интерферонотерапию. Пациенты обеих когорт были сопоставимы по полу, возрасту и длительности ХВГС. Средний возраст в основной группе составил $27,14 \pm 4,87$ лет, а в группе сравнения $25,8 \pm 5,16$ лет; $p=0,08$. В основной группе было 59% мужчин и 41% женщин, а во второй группе 60% и 40% соответственно. Длительность заболевания в основной группе составила $4,19 \pm 2,5$ лет, а в группе сравнения $3,73 \pm 1,99$; $p=0,74$.

Пациентам проводилось исследование гормонов щитовидной железы (определение уровня ТТГ, св. Т₃, св. Т₄, АТ-ТПО) исходно и каждые 2 месяца, а также определение АТ-рец ТТГ при наличии показаний; УЗИ щитовидной железы исходно и по окончании терапии, а также при выявлении тиреоидной дисфункции.

Исследование уровней ТТГ, св. Т₃, св. Т₄ и АТ-ТПО в сыворотке крови выполнялось методом хемилюминесценции с использованием автоматического анализатора Abbot Architect. Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось на аппарате Logic 3. Объем рассчитывался по формуле J. Brunn.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc. США, версия 6,0) преимущественно непараметрическими методами: χ^2 по Пирсону, критерий Манна-Уитни, парный критерий Уилкоксона, для ранговой корреляции использован

критерий Спирмена. Различия между сравниваемыми показателями считались достоверными при значении $p < 0,05$. Количественные параметры представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – стандартная ошибка.

Результаты исследования

Развитие тиреоидной дисфункции от субклинических до манифестных форм было зафиксировано при динамическом наблюдении у 39 пациентов основной группы, то есть у 38,6%. В группе сравнения тиреоидная дисфункция была зафиксирована у 1 пациента за период наблюдения ($\chi^2 = 13,57$; $df=1$; $p=0,0002$).

Первоначальные отклонения со стороны щитовидной железы чаще наблюдались на 4-м месяце терапии у 41% ($n=16$) пациентов и 6-м месяце – у 33% ($n=13$). У 3% изменения отмечались на 2-м месяце, у 18% на 8-м и у 5% на 10-м месяце.

Исходно гипертиреоз был выявлен у 37 пациентов (94,5% от числа пациентов с тиреоидной дисфункцией), при этом у 17 человек манифестный. Этим пациентам проводилось исследование антител к рецепторам ТТГ (АТ-рец ТТГ), отклонений от референсного значения нормы не наблюдалось ни в одном случае ($0,2 \pm 0,01$). У 19 больных без назначения терапии тиреостатиками было достигнуто состояние эутиреоза. А у 20 человек (71,4% от числа пациентов с гипертиреозом) через 2–4 месяца наблюдений отмечалось развитие гипотиреоза. При этом у 12 больных из них развитию гипотиреоза предшествовало наступление эутиреоидной стадии. Таким образом, всего гипотиреоз был выявлен у 22 пациентов. Им был назначен левотироксин в полной заместительной дозе с последующей титрацией по ТТГ.

Кроме того, у всех пациентов с тиреоидной дисфункцией отмечались выраженные изменения титра АТ-ТПО на фоне изменения экстроструктуры и/или объема щитовидной железы. При выявлении тиреоидной дисфункции отмечалось увеличение объема щитовидной железы и изменение ее структуры по типу тиреоидита с появлением участков различной экзогенности, васкуляризации. Исходно уровень антител у этих пациентов составлял $4,86 \pm 4,19$, с увеличением при появлении тиреоидной дисфункции до $376,82 \pm 296,2$; $p=0,00004$. Через 4–6 месяцев от начала заместительной терапии тироксином отмечалось снижение титра АТ-ТПО до $37,07 \pm 14,19$; $p=0,000004$. Чаще при этом возникала необходимость в титрации дозы тироксина к снижению вплоть до полной отмены.

После завершения ИФТ у пациентов с развившимся гипотиреозом сохранялась необходимость в приеме левотироксина натрия. Через 4–6 месяцев от начала заместительной терапии тироксином отмечалось снижение титра АТ-ТПО до $37,07 \pm 14,19$; $p=0,000004$. При этом продолжалась титрация дозы тироксина вплоть до полной отмены, что отмечалось у 11 пациентов. Остальные пациенты, несмотря на снижение уровня АТ-ТПО, в том числе и до нормального диапазона, продолжили прием левотироксина. Наблюдение за этими пациентами продолжается.

Для оценки риска развития тиреоидной дисфункции в основной группе и группе сравнения были составлены таблицы сопряженности. Абсолютный риск (АР) развития тиреоидной дисфункции в основной группе составил 38,6%, а в группе сравнения 3,3%. При этом величина повышения абсолютного риска (ПАР) составила 0,353; то есть у пациентов в основной группе частота развития тиреоидной дисфункции на 35% выше, чем в группе сравнения.

Доверительный интервал (ДИ) [0,24; 0,47], что указывает на статистическую значимость. Относительный риск (ОР) развития тиреоидной дисфункции в основной группе выше в 11,7 раз. ДИ [11,04; 12,2]. Отношение шансов (ОШ) равно 18,5. Таким образом, шанс появления тиреоидной дисфункции у пациентов с хроническим гепатитом С в 18,5 раз выше при назначении интерферонотерапии.

Ни в одном случае развития тиреоидной дисфункции интерферонотерапии необходимости в отмене интерферонотерапии не потребовалось.

Обсуждение

Частота развития тиреоидной дисфункции под влиянием интерферонотерапии, получаемой по поводу различных заболеваний (вирусные гепатиты В и С, рассеянный склероз, онкология) по данным исследований, проведенных в странах Западной Европы и США, колеблется примерно от 8 до 45%. Среди факторов, повышающих его, упоминаются женский пол, генетическая предрасположенность, вирус гепатита С, состояние иммунной системы. Кроме того, рядом авторов приводятся данные о сохраняющемся риске возникновения тиреоидной дисфункции в течение полугода после завершения интерферонотерапии. Однако, данные по группе пациентов с гепатитом С и ВИЧ-инфекцией практически не встречаются.

В ходе нашего исследования были получены данные, что у пациентов с хроническим гепатитом С и ВИЧ-инфекцией на фоне интерферонотерапии тиреоидная дисфункция развивается в 45,2% случаев. Причем, несколько чаще возникают субклинические отклонения (59%, $n=23$). Относительный риск возникновения отклонений со стороны щитовидной железы под влиянием интерферонов был в 11,7 раз выше, чем у пациентов с этими же сопутствующими заболеваниями, не получающих данную терапию.

В публикациях, посвященных данной проблеме, упоминается о возможном развитии у пациентов под влиянием интерферонов гипотиреоза, болезни Грейвса, деструктивного тиреоидита.

По нашим данным в основном изменения тиреоидной функции характеризовались первоначальным возникновением фазы гипертиреоза с переходом в фазу эутиреоза и в последующем гипотиреоза без применения тиреостатиков. Причем эти нарушения сочетались с увеличением антител к структурам ЩЖ и изменением ее экстроструктуры. Представленные данные позволяют высказать предположение о развитии интерферониндуцированного тиреоидита и объяснить выявленные изменения развитием деструктивного тиреоидита, а отсутствие какой-либо фазы у пациентов – быстрой динамикой процесса.

Выводы

1. Пациенты, находящиеся на интерферонотерапии, имеют риск развития тиреоидной дисфункции 11,7 раз выше, чем в среднем в популяции. Всем пациентам, планируемым интерферонотерапию, показано мониторингирование функции щитовидной железы независимо от наличия факторов риска (титра АТ-ТПО, структуры щитовидной железы).

2. Учитывая быструю динамику уровня ТТГ и тиреоидных гормонов при применении интерферона исследование функции щитовидной железы необходимо проводить с частотой 1 раз в два месяца.

3. При появлении изменений со стороны ЩЖ интерферонотерапия может быть продолжена.

4. Гипертиреоз, развившийся на фоне интерферонотерапии, не нуждается в назначении тиреостатиков.

5. При развитии транзиторного гипотиреоза L-тироксин применяется в полной заместительной дозе с последующей титрацией вплоть до возможной отмены.



ЛИТЕРАТУРА

- 1.** Melman M.L. Interferon-alpha in the treatment of chronic viral hepatitis. *Rev Gastroenterol Mex.* 1994. № 59. P. 46–48.
- 2.** Красавцев Е.Л. и др. Возможные прогностические факторы эффективности интерферонотерапии хронического гепатита С. *Рецепт.* 2003. Приложение. С. 81–87.
- 3.** Нечаева Л.С., Малов И.В. Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С на современном этапе. *Сиб. медицинский журнал.* 2005. № 7. Том 56. с. 5–11.
- 4.** Benelhadj S. et al. Incidence of dysthyroidism during interferon therapy in chronic hepatitis. *Horm Res.* 1997. № 48. P. 209–214.
- 5.** Kryczka W. et al. Thyroid gland dysfunctions during antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Med Sci Monit.* 2001. 7 Suppl 1. P. 221–225.
- 6.** Luis Jesuino de Oliveira Andrade. Thyroid dysfunction in hepatitis C individuals treated with interferon-alpha and ribavirin. / Luis Jesuino de Oliveira Andrade; Ajax

Merces Atta; Argemiro D'Almeida Junior; Raymundo Parana. *Braz J Infect Dis.* 2008. Vol. 12. № 2.

7. Roti E. et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med.* 1996. № 101. P. 482–487.

8. Shimizu Y. et al. Hepatic injury after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med.* 1994. № 121. 723 p.

9. Yoshida H., Shiratori Y., Moriyama M. et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann. Intern. Med.* 1999 Aug. 3. № 131 (3). P. 174–181.

10. Fernandez-Soto L. et al. Increased risk of autoimmune thyroid disease in hepatitis C vs hepatitis B before, during, and after discontinuing interferon therapy. *Arch Intern Med.* 1998. Jul 13. № 158 (13). P. 1445–1448.

11. Кравченко А.В., Ганкина Н.Ю. Тактика лечения хронического гепатита В у больных ВИЧ-инфекцией. *Инфекционные болезни.* 2008. № 2. С. 88–96.

12. Вестник – журнал ГУЗ «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» № 4 (44) /под ред П.М. Лузина. ГУЗ «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями». 2010. 40 с.