

© Team of authors, 2025 / © Коллектив авторов, 2025
3.1.19. Endocrinology, 3.1.9. Surgery / 3.1.19. Эндокринология, 3.1.9. Хирургия

Interferon-induced thyroid disease

D.E. Mironenkov, A.S. Bondarenko, N.M. Platonova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
Contact: Dmitry Evgenievich Mironenkov – e-mail: dmitrii.mironenkov@gmail.com

Интерферон-индуцированная патология щитовидной железы

Д.Е. Мироненков, А.С. Бондаренко, Н.М. Платонова

ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ, Москва, России
Контакты: Мироненков Дмитрий Евгеньевич – e-mail: dmitrii.mironenkov@gmail.com

干扰素诱导的甲状腺疾病

D.E. Mironenkov, A.S. Bondarenko, N.M. Platonova

内分泌研究中心, 莫斯科, 俄罗斯
联系方式: Dmitry Evgenievich Mironenkov – 邮箱: dmitrii.mironenkov@gmail.com

Interferon (IFN) family medicines are widely used to treat viral infections, autoimmune diseases, and cancer, including lymphoproliferative disorders. They are known to trigger a whole cascade of reactions at the cellular, systemic and body levels. Such a complex and integrated mechanism of IFN action entails a number of unpredictable side effects, such as autoimmune thyroid gland (thyroid) disease. Information on the actual incidence and severity of such conditions in the literature is very limited and inconsistent. Supposedly, thyroid dysfunction can develop both at any stage of IFN therapy and after its completion. To date, there is no universal algorithm for diagnosis and treatment of this condition, and the question of the need to discontinue interferon therapy for thyroid disease remains open. Insufficient awareness of physicians about the potential risks and mechanisms of development of this condition leads to delayed diagnosis and improper treatment. Many specialists do not always associate thyroid dysfunction with interferon therapy, which in turn leads to inappropriate management. Many specialists do not always consider thyroid dysfunction to be associated with IFN therapy, which in turn can lead to a delay in diagnosis and inappropriate choice of therapeutic strategy. The review presents literature data on the IFN-induced thyropathy development mechanisms, its features, prevalence, clinical signs, as well as the main approaches to diagnosis and treatment. The aim of our review is to increase physicians' awareness of interferon-induced thyropathy and to create a basis for further studies in this area.

Keywords: interferon-induced thyropathy, destructive thyroiditis, cytokines, interferons, thyrotoxicosis, hypothyroidism

Conflicts of interest. The authors have no conflicts of interest to declare.

Funding. The article was published under the state assignment “Hormonal, metabolic, molecular and cellular characteristics of thyroid diseases as a basis for the development of innovative methods of diagnosis, treatment and prevention” No. NIOKTR 123021300097-0 with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation.

For citation: Mironenkov D.E., Bondarenko A.S., Platonova N.M. Interferon-induced thyroid disease. Head and neck. Russian Journal. 2025;13(1):99–106

Doi: 10.25792/HN.2025.13.1.99-106

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Препараты семейства интерферонов (ИФН) получили широкое применение в терапии вирусных, аутоиммунных, онкологических, в т.ч. лимфопролиферативных заболеваний. Известно, что при их использовании развивается целый каскад реакций, проявляющихся на клеточном, системном и организменном уровнях. Такой сложный и комплексный механизм действия ИФН сопряжен с вероятностью возникновения ряда непредсказуемых побочных эффектов, например развития аутоиммунной патологии щитовидной железы (ЩЖ). Сведения о фактической встречаемости и тяжести таких состояний в литературе весьма ограничены и не являются однозначными. Предполагается, что дисфункция ЩЖ может развиваться как на любом этапе терапии ИФН, так и после ее окончания. На сегодняшний день не существует универсального алгоритма диагностики и лечения ИФН-индуцированных тиреопатий, а вопрос о необходимости прекращения терапии ИФН при их развитии остается открытым. Недостаточная осведомленность врачей о потенциальных

рисках и механизмах развития данной патологии приводит к тому, что диагностика и лечение остаются на недостаточно высоком уровне. Многие специалисты не всегда связывают дисфункцию ЩЖ с терапией ИФН, что в свою очередь может приводить к задержке в постановке диагноза и неправильному выбору терапевтической тактики.

В обзоре представлены данные литературы, отражающие сведения о механизмах и особенностях развития ИФН-индуцированных тиреопатий, их распространенности, клинической картине и вариантах течения, описаны основные подходы к диагностике и лечению. Целью обзора является повышение осведомленности врачей о тиреопатиях, вызванных терапией ИФН, и создание основы для новых исследований в этой области.

Ключевые слова: интерферон-индуцированные тиреопатии, деструктивный тиреоидит, цитокины, интерфероны, тиреотоксикоз, гипотиреоз, вирусный гепатит

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Статья опубликована в рамках выполнения государственного задания «Гормонально-метаболические и молекулярно-клеточные характеристики заболеваний щитовидной железы, как основа для разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики» № НИОКТР 123021300097-0 при финансовой поддержке Минздрава РФ.

Для цитирования: Мироненков Д.Е., Бондаренко А.С., Платонова Н.М. Интерферон-индуцированная патология щитовидной железы. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2025;13(1):99–106

Doi: 10.25792/HN.2025.13.1.99-106

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

Интерферон (IFN) 类药物广泛用于治疗病毒感染、自身免疫性疾病以及包括淋巴增殖性疾病在内的癌症。已知干扰素可在细胞、系统及全身水平触发一系列反应。这种复杂且综合的作用机制可能引发一系列不可预测的副作用，其中包括自身免疫性甲状腺疾病（甲状腺病）。然而，文献中关于此类疾病的实际发病率和严重程度的信息非常有限且不一致。

甲状腺功能障碍可能在干扰素治疗的任何阶段或治疗结束后发生。目前尚无针对该病的通用诊断和治疗算法，是否需要因甲状腺疾病中断干扰素治疗仍是一个未解的问题。由于医生对该病潜在风险及发病机制的认识不足，常导致诊断延误和治疗不当。许多医生未能将甲状腺功能障碍与干扰素治疗联系起来，这进一步导致管理不当和治疗策略选择错误。

本综述汇总了文献中关于干扰素诱导甲状腺病的发病机制、特征、流行率、临床表现以及主要诊断和治疗方法的数据。综述的目的是提高医生对干扰素诱导甲状腺病的认识，并为该领域的进一步研究奠定基础。

关键词: 干扰素诱导甲状腺病, 破坏性甲状腺炎, 细胞因子, 干扰素, 甲状腺功能亢进症, 甲状腺功能减退症

利益冲突声明: 作者声明不存在利益冲突。

资助声明: 本文根据国家任务“甲状腺疾病的激素、代谢、分子和细胞特征作为创新诊断、治疗和预防方法开发的基础”编号НИОКТР 123021300097-0, 由俄罗斯联邦卫生部提供财政支持发表。

引用格式: Mironenkov D.E., Bondarenko A.S., Platonova N.M. Interferon-induced thyroid disease. *Head and neck. Russian Journal.* 2025;13(1):99–106

Doi: 10.25792/HN.2025.13.1.99-106

作者声明: 作者对所提供数据的原创性及插图（表格、图片、患者照片）的发表合法性负责。

Введение

Препараты цитокинового ряда получили широкое применение в терапии вирусных, аутоиммунных, онкологических, в т.ч. лимфопролиферативных заболеваний. Цитокины представляют собой белково-пептидные молекулы, продуцируемые активированными Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, а в некоторых случаях клетками, не имеющими отношения к иммунной системе. Отличительной особенностью цитокинов является их способность к модификации функций других клеток посредством различных межклеточных и межсистемных взаимодействий [1].

Важными представителями молекул группы цитокинов являются интерфероны (ИФН). Открытие ИФН английскими вирусологами А. Айзексом и Ш. Линденманном произошло в 1957 г. в ходе изучения явления интерференции вирусов *in vivo*. В последующие годы ИФН продемонстрировали совершенно уникальную способность к подавлению репликации вирусов как в иммунокомпетентных, так и соматических клетках организма без отрицательного влияния на метаболизм при их применении в физиологически допустимых дозах. Известно, что под действием ИФН развивается целый каскад реакций, проявляющихся на клеточном, системном и организменном уровнях. Весь функциональный спектр ИФН условно разде-

лен на 3 эффекта: противовирусный, антипролиферативный и иммуномодулирующий [2].

Под действием ИФН в клетках происходит активация т.н. ИФН-зависимых генов, главными из которых являются гены 2',5'-олигоденилатсинтетазы, протеинкиназы фактора инициации синтеза белка (eIF2), антигены главного комплекса гистосовместимости, гены β 2-микроглобулина и некоторые антигены Т-лимфоцитов. Наиболее изученной является 2',5'-олигоденилатсинтетаза, которая катализирует синтез коротких моно-, ди-, три- и тетраполиаденилатов на основе АТФ. 2',5'-олигоденилаты выполняют функцию мощного активатора клеточных эндонуклеаз, в частности РНКазы L. Активация РНКазы предотвращает считывание чужеродной генетической информации, т.к. эффективно разрушает моноспирали вновь синтезируемой РНК. Активация ИФН-зависимой ферментной системы 2',5'-олигоденилатсинтетаза-РНКазы L – основной механизм противовирусного действия ИФН [2].

Другим противовирусным механизмом, причем совершенно независимым, является активация протеинкиназы одного из факторов инициации синтеза белка eIF2, которая осуществляется только в присутствии двуспиральной РНК. Фосфорилирование eIF2 с участием АТФ полностью останавливает синтез нового белка и, в частности белков вириона. Сочетание этих двух механизмов обеспечивает надежность противовирусной защиты.

Описаны и другие механизмы противовирусного действия ИФН: подавление метилирования синтезированных мРНК, что исключает их участие в синтезе белка, активация фосфодиэстеразы, приводящая к подавлению участия тРНК в сборке белкового полипептида на рибосомах, специфическое подавление трансляции вирусных тРНК без влияния на синтез белков, подавление сборки вирионов и почкования вирусосодержащих частиц.

Антипролиферативный эффект ИФН стал известен вскоре после их открытия, уже в 1962 г. Максимальной чувствительностью к нему обладают быстроразмножающиеся клетки, в т.ч. клетки кроветворной системы. Антипролиферативный эффект проявляется не только в виде подавления клеточного роста, но и колониеобразования в костном мозге и селезенке, репродукции митогенстимулированных лимфоцитов, особенно при использовании ИФН в высоких дозах (>1000000 МЕ). Как правило, лимфоидный ряд более чувствителен к ИФН, чем миелоидный, наименее же подвержен действию антипролиферативного эффекта эритропоэза.

Антипролиферативный эффект проявляется только при взаимодействии ИФН со специфическими рецепторами, с последующим глубоким нарушением синтеза макромолекул. Мутанты клеток, утратившие рецепторы, приобретают устойчивость как к противовирусному, так и к антипролиферативному эффектам. Наиболее активным по антипролиферативному потенциалу является ИФН- γ . По данным некоторых исследований, он зачастую в 10–20 раз эффективнее ИФН- α , однако следует помнить, что антипролиферативный эффект присущ всем ИФН и он всегда проявляется клинически при использовании их в высоких дозах. Вопреки этому, антипролиферативный эффект носит обратимый характер – после прекращения введения ИФН рост опухолевых клеток возобновляется, поэтому для поддержания этого эффекта необходимо постоянное поддержание высокой концентрации ИФН в организме.

Иммуномодулирующее действие ИФН лучше всего может быть описано как общая активация иммунных клеток. Так, ИФН индуцируют созревание и активацию дендритных клеток, что ведет к увеличению экспрессии МНС (major histocompatibility

complex) I и II классов, хемокинов и их рецепторов, а также костимулирующих молекул. Кроме того, они направляют дифференцировку Т-хелперов по Th1-типу, активируют цитотоксические Т-лимфоциты и дифференцировку В-лимфоцитов, продукцию и переключение класса антител (Ig) [3].

Такое сложное и комплексное действие ИФН увеличивает вероятность возникновения большого количества непредсказуемых побочных эффектов, в т.ч. развития аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, полимиозит, псориаз, аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения, аутоиммунные поражения щитовидной железы (ЩЖ).

Эпидемиология

По данным исследований, частота развития описанных осложнений на фоне терапии ИФН- α колеблется от 4 до 19% [4]. Данные о фактической встречаемости и тяжести таких осложнений не являются однозначными и зависят от множества факторов: основного заболевания, используемого препарата, доз и длительности терапии. Так, например в работе Л.Е. Rönblom и соавт., у 25 (19%) из 135 пациентов с карциноидными опухолями в среднем через 9 месяцев терапии ИФН- α развились следующие аутоиммунные нарушения: заболевание ЩЖ (n=18), системная красная волчанка (n=1), пернициозная анемия (n=4) и васкулит (n=2) [5].

Данный обзор будет сосредоточен на описании патогенеза, основных аспектов диагностики и лечения ИФН-индуцированных тиреопатий.

ИФН-индуцированные тиреопатии

Длительное время основным показанием к назначению ИФН являлся хронический вирусный гепатит С (ВГС) – заболевание с высоким (до 80%) уровнем хронизации, требующее эффективной противовирусной терапии. Согласно последним данным, ВГС заражены порядка 170 млн человек по всему миру, что в 5 раз превышает зараженность вирусом иммунодефицита, причем заболеваемость им имеет тенденцию к стремительному росту. В настоящее время наиболее часто для лечения данного заболевания используются ИФН с противовирусными препаратами, например в комбинации с рибавирином. Известно, что применение ИФН в сочетании с рибавирином приводит к увеличению ответа на лечение с 16 до 40% [6].

Само по себе инфицирование ВГС является предрасполагающим фактором к образованию аутоантител, в т.ч. и к тканям ЩЖ, а одномоментное применение таких мощных иммуномодуляторов, как ИФН, еще больше усиливает реакции аутоагрессии [7, 8].

В работе С. Betterle и соавт. [9] проводилось двукратное (до и после терапии ИФН) определение уровня аутоантител у 70 пациентов с ВГС, в ходе которого исследователи сделали вывод, что интерферонотерапия не приводит к росту аутоиммунной патологии ЩЖ. Такое заключение отчасти могло объясняться набором пациентов: преобладающее большинство участников исследования были мужчинами (60 лиц мужского пола vs 10 лиц женского пола), тогда как общеизвестно, что аутоиммунная патология – прерогатива женщин.

На примере немецкой популяции W.J. Mayet и соавт. [10] отметили появление хотя бы одного из 15 аутоантител de novo у 87% пациентов, получающих интерферонотерапию по пово-

ду ВГС. Среди населения Италии, согласно данным Saracco и соавт., возникновение аутоантител к тканям ЩЖ отмечалось у 31,3% пациентов.

В литературе имеются данные, что применение ИФН- α и ИФН- β приводит к возникновению разнообразных аутоантител к тканям ЩЖ – микросомальных тиреоидных антител (АТ), АТ к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и др. (Fabris [11], Rönnblom [5], Mayet [10], Saracco [12, 13], Bhattacharya [13]). Напротив, исследования на больших когортах пациентов продемонстрировали отсутствие статистически значимой разницы в большей распространенности тиреоидных аутоантител среди больных хроническим ВГС по сравнению со здоровой популяцией (Boadas [14], Nduwayo [15]).

В ходе исследования А. Imagawa и соавт. [16] определялась частота возникновения аутоантител к ткани ЩЖ (АТ к тиреопероксидазе – ТПО и ТГ) на фоне терапии хронического ВГС рекомбинантным ИФН- α . Авторы продемонстрировали возникновение минимум одного вида аутоантител *de novo* у 32,8% пациентов на фоне терапии. В группе контроля (пациенты с хроническим ВГС без интерферонотерапии) аутоантитела не выявлялись.

В исследовании В. Wesche и соавт. [17] проводили исследование по выявлению органоспецифических аутоантител к тканям ЩЖ (АТ-ТПО, АТ-ТГ). Результаты показали, что *de novo* тиреоидные аутоантитела выявились лишь у 19,7%, при этом дисфункция ЩЖ развилась у 40% пациентов.

Частота аутоиммунной патологии ЩЖ на фоне терапии ИФН варьируется в широких пределах – от 2,5 до 45,3%. Такие различия объясняют разными методиками исследований, генетическими аспектами, обеспеченностью йодом того или иного региона [18].

В исследовании С. Carrella и соавт. [19], в котором приняли участие 114 больных хроническим ВГС, подтвержденным результатами биопсийного исследования печени и наличием анти-НСV (Hepatitis C Virus) антител, без патологии ЩЖ и предшествующей терапии ИФН- α , было показано, что по окончании лечения АТ-ТПО и/или АТ-ТГ обнаруживаются у 31% пациентов. Через 6 месяцев по окончании лечения этот уровень снижается до 18%, а по истечении 6,2 года возрастает до 23%. Это повышение, более вероятно, связано с тем, что с возрастом число лиц с позитивными тиреоидными аутоантителами растет. Ни у одного из участников исследования не определялись антитела к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ). По всей видимости, ИФН индуцируют развитие ИФН-индуцированных тиреопатий только у генетически и иммунологически предрасположенных лиц. В течение исследования ни у одного из пациентов не возникло манифестного заболевания ЩЖ, но у 12 (13,7%) пациентов был выявлен субклинический гипотиреоз при наличии тиреоидных аутоантител, у 5 из них наступило стойкое выздоровление [20].

В исследовании М.-С. Hsieh и соавт. [21] дисфункция ЩЖ на фоне интерферонотерапии возникла у 18,7% пациентов (4,7% – тиретоксикоз, 7,3% – субклинический тиретоксикоз, 4,0% – субклинический гипотиреоз, 2,7% – деструктивный тиреоидит). В 92,9% дисфункция оказалась обратимой после прерывания терапии ИФН. В этом же исследовании показано, что дисфункция ЩЖ чаще возникает у пациентов с несколькими подтипами НCV.

Также известно, что встречаемость субклинического гипотиреоза до начала терапии при ВГС сопоставима с таковой в общей популяции – 5,3% (Whiskham & Survey) [22, 23].

Как уже было сказано, исследования последних лет показывают, что аутоиммунная патология связана не столько с самим

фактом инфицирования НCV, сколько с его лечением ИФН, причем именно сочетание «НСV+ИФН- α » приводит к патологии ЩЖ достоверно чаще, чем комбинация «НВV+ИФН- α » [24, 25].

Л. Fernandez-Soto и соавт. [26] провели исследование, посвященное изучению аутоиммунных феноменов в ЩЖ не только при ВГС, но и вирусном гепатите В (ВГВ). До начала терапии ИФН субклинический гипотиреоз был обнаружен у 4% пациентов с ВГС и ни у одного с ВГВ. Ни у одного из пациентов не было манифестного заболевания ЩЖ. Положительные АТ-ТПО и АТ-ТГ были обнаружены в 20 и 11%, соответственно, у пациентов с ВГС и у 5 и 2% при ВГВ. Плазменная концентрация АТ-ТПО и АТ-ТГ достоверно была выше при ВГС ($p=0,02$ и $p=0,04$ соответственно). По окончании терапии дисфункция ЩЖ обнаружена у 12% пациентов с ВГС и 5% – с ВГВ. Уровень ТТГ был значительно выше при ВГС ($p=0,03$). Также обнаружена статистически достоверная разница в уровнях ТТГ до и после терапии ИФН у пациентов с ВГС ($p=0,02$). У 4 пациентов с ВГС развился манифестным тиреотоксикоз, у 2 пациентов стали определяться антитела к рецептору ТТГ. Эти пациенты нуждались в назначении тиреостатической терапии в течение 6 месяцев. У 44% пациентов с положительным титром АТ-ТПО и АТ-ТГ после терапии ИФН развился субклинический гипотиреоз через 6 месяцев, значительно повысились уровни АТ-ТПО. Роста уровней АТ-ТПО и АТ-ТГ не обнаружено у пациентов с ВГВ. Преимущественно патология ЩЖ развивалась у женщин. Нормализация функции ЩЖ произошла у всех пациентов с ВГВ и у 60% – с ВГС через 6 месяцев после окончания терапии. Положительный титр АТ-ТПО оставался у 30% пациентов с ВГС [27, 28].

В литературе имеются две точки зрения относительно длительности течения тиреоидита, вызванного лечением ИФН: одни авторы указывают на полную обратимость заболевания через несколько месяцев после отмены препарата, другие говорят о возможности длительной персистенции с последующим развитием стойкого гипотиреоза [29].

В исследованиях показано, что уровень аутоантител и их характер является прогностическим фактором пути развития ИФН-индуцированных тиреоидитов, характеризующихся в основном наличием АТ-ТГ при отсутствии или низком уровне АТ-ТПО (в отличие от хронического аутоиммунного тиреоидита и болезни Грейвса) [30].

Также продемонстрировано, что уровень антител все-таки может отражать тяжесть происходящего иммунного ответа, т. е. хронический тиреоидит развивается в основном при высоких титрах АТ-ТГ и АТ-ТПО. Предполагается, что развитие хронического тиреоидита после терапии ИФН зависит от иммунологической предрасположенности пациента, а транзиторный цитокин-индуцированный тиреоидит возникает как истинное проявление влияния ИФН на ЩЖ [31].

Факторы риска развития аутоиммунной патологии ЩЖ при лечении ИФН сопоставимы с таковыми в общей популяции (женщины рискуют заболеть тиреоидитом в 4,4 раза чаще мужчин). Наличие АТ-ТПО до лечения – также фактор риска развития патологии (риск возрастает в 3,9 раза) [32].

В трех исследованиях, включающих 421 пациента без АТ-ТПО до лечения, показано, что антитела *de novo* появляются у 9,5%, из них у 58% развивается клинически значимая дисфункция ЩЖ (Marazuela [33], Deutsch [34], Huang [35]).

Дисфункция ЩЖ может появляться на любом этапе терапии ИФН и после ее окончания. Индуцированную ИФН дисфункцию ЩЖ можно подразделить на раннюю (8–12 недель после инициации интерферонотерапии) и позднюю (20–24 недель после

окончания лечения) [36]. Гипотиреоз на фоне лечения ИФН- α в основной массе сопровождается наличием АТ-ТПО, тиреотоксикоз, как полагают, является последствием либо деструктивного процесса, либо развития болезни Грейвса [37].

Предполагается, что патогенез ИФН-индуцированного тиреоидита сходен с таковым послеродового тиреоидита [32]. Возможно, любое состояние, сопровождающееся повышением эндогенного ИФН, может приводить к запуску аутоиммунного процесса в ЩЖ у генетически предрасположенных людей. Уровень эндогенного ИФН повышается в основном при вирусных инфекциях, таких как вирус простого герпеса, вирус Эпштейна–Барр, вирус гриппа А, вирусы гепатитов В и С, ВИЧ, цитомегаловирус.

В исследовании С. Carella и соавт. [38] показано, что комбинация ИФН с рибавирином при лечении вирусных гепатитов приводит к более частому возникновению дисфункции ЩЖ, чем применение ИФН само по себе. Так как рибавирин обладает иммуномодулирующим действием, возможно его влияние на аутоиммунные процессы в ЩЖ. Рибавирин модулирует как Th1-, так и Th2- пути иммунного ответа, что приводит к смещению в сторону Th1. Th1-путь обладает ограниченным влиянием на продукцию аутоантител В-клетками, но гораздо больше обладает свойством деструкции тканей (за счет активации CD8, порфиринов). Также не отрицается влияние рибавирина на каскады комплемента. Имеет место и селективная продукция IgG2-аутоантител за счет активации Th1, который имеет высокий аффинитет к комплементу. Третий возможный механизм – индукция апоптоза фолликулярных клеток рибавирином [39].

В исследовании М.С. Hsieh [21] показано, что вирус гепатита С имеет общие аминокислотные последовательности с антигенами ткани ЩЖ. В этом же исследовании проводилось исследование аминокислотных последовательностей тиреоглобулина и микросом с аминокислотными последовательностями HCV 1, 2 и 3 типов. Между аминокислотными последовательностями ТГ и HCV 1 и 2 существует 6 общих аминокислот. HCV и микросомы делят только 3 общих аминокислот. Так как HCV частично сходен с ТГ и микросомами, это может объяснять, что больные предрасположены к развитию аутоиммунных заболеваний ЩЖ [40].

Также известно, что ИФН- α повышает экспрессию молекул МНС-I на клеточных мембранах. Однако последующие этапы, приводящие к аутоантителообразованию, неизвестны [41].

Предполагается, что ИФН I типа обладают ингибирующим действием на апоптоз В-клеток путем ир-регуляции антиапоптотических факторов Bcl-2 и Bcl-xL [42]. Выживание избытка В-клеток может приводить к их неконтролируемой активации, предположительно, путем присоединения HCV к рецептору CD81 [43].

В экспериментальном исследовании К. Yamazaki и соавт. [44] показано, что ИФН- α и ИФН- β подавляют функцию фолликулярных клеток ЩЖ дозозависимым действием. Концентрация ИФН в крови у пациентов, получающих терапию ИФН в дозе $3\text{--}6 \times 10^6$ ЕД/сут, достигает $10\text{--}50$ ЕД/л, а в исследовании *in vitro* концентрация, нарушающая функцию ЩЖ, – меньше чем 10 ЕД/л. Соответственно, плазменного содержания ИФН достаточно для нарушения функции ЩЖ. Однако обнаружено, что этот эффект транзиторный. Это объясняет отсутствие развития дисфункции ЩЖ у большинства пациентов, получающих интерферонотерапию. Вероятно, за развитие дисфункции отвечает другой иммунный механизм, включающий стимулированную ИФН продукцию тиреоидингибирующих цитокинов. Предполагается также, что ИФН способен к кумуляции, что может играть допол-

нительную роль в патогенезе ИФН-индуцированных тиреопатий. Противоречивые данные говорят о дозозависимом действии ИФН на ЩЖ [45].

Основы диагностики и лечения

В связи с потенциальными негативными воздействиями препаратов ИФН на функцию ЩЖ, рекомендуется регулярно проводить мониторинг уровня ТТГ у всех пациентов, получающих указанную терапию, исходно и каждые 3–6 месяцев в период лечения. Дополнительно, в процессе лечения необходимо осуществлять систематический мониторинг клинических признаков дисфункции ЩЖ, таких как тахикардия, брадикардия, термическая чувствительность и изменения массы тела. Хотя на данный момент не существует адекватных методов определения риска развития побочных эффектов со стороны ЩЖ, существует мнение о необходимости исходной оценки уровня тиреоидных антител. Кроме того, итальянское исследование показало значительную связь между низкими уровнями CXCL10 в сыворотке крови и развитием патологии ЩЖ, предполагая, что данный тест может быть полезным в оценке предрасположенности пациентов к развитию обсуждаемой патологии [46, 47].

Кратко алгоритм диагностики и лечения ИФН-индуцированной дисфункции ЩЖ представлен на рисунке.

В случае отклонения уровня ТТГ от нормальных значений, рекомендована оценка уровня тиреоидных гормонов, АТ-ТПО и АТ-ТГ, а также АТ к рТТГ при тиреотоксикозе. Для дифференциальной диагностики болезни Грейвса и деструктивного тиреоидита рекомендовано проведение скинтиграфии ЩЖ [48].

При нарушении функции ЩЖ в большинстве случаев терапию ИФН можно продолжать. Однако при возникновении тяжелого симптоматического тиреотоксикоза следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения ИФН. Кроме того, повторное применение ИФН может привести к рецидиву тиреотоксикоза, что обуславливает необходимость наблюдения за функцией ЩЖ при возобновлении терапии ИФН [49].

Пациенты с деструктивным тиреотоксикозом должны находиться под наблюдением на предмет развития гипотиреоза, развивающегося, как правило, через несколько недель после гипертиреоидной фазы. Хотя глюкокортикостероиды полезны при подостром тиреоидите, они, как правило, противопоказаны пациентам, получающим терапию ИФН. В случаях болезни Грейвса предпочтительно проведение радикального лечения: радиоiodтерапия или хирургическое вмешательство. Назначение антитиреоидных препаратов не рекомендовано пациентам данной группы в связи с высокой гепатотоксичностью и риском развития агранулоцитоза.

Пациентам с гипотиреозом назначают заместительную терапию левотироксином натрия. При этом рекомендуется продолжать мониторинг функции ЩЖ, по крайней мере, каждые 2 месяца, поскольку заболевание может прогрессировать и приводить к повышению потребности в лекарственном препарате. Также потребность в левотироксине натрия может возрастать в случае проведения повторных курсов лечения ИФН, а также уменьшаться или полностью исчезать после завершения курса ИФН [50].

Заключение

Таким образом, анализ научной литературы по проблеме заболеваний ЩЖ, развивающихся на фоне лечения пре-

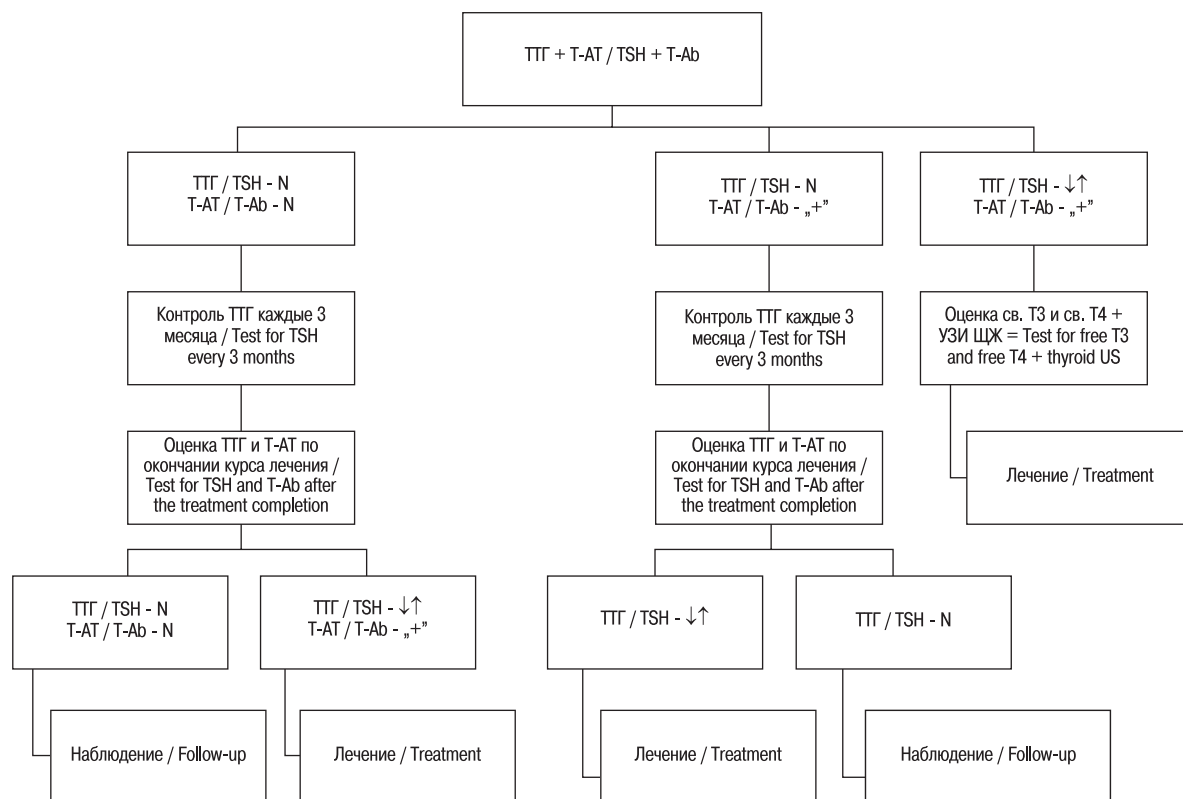


Рис. Алгоритм диагностики и лечения интерферон-индуцированной дисфункции ЩЖ.

* – T-AT – анти тиреоидные антитела.

Figure. Algorithm of diagnostics and treatment of interferon-induced thyroid dysfunction.

* – T-Ab – antithyroid antibodies.

паратами ИФН, отражает всю сложность, разнообразие и неоднозначность данной патологии. Дисфункция ЩЖ может возникнуть как на любом этапе терапии ИФН, так и после ее окончания. Пациентам, получающим лечение ИФН, рекомендован мониторинг тиреоидного статуса исходно и каждые 3–6 месяцев в период лечения. Несмотря на то что тяжелое течение тиреопатий, вызванных терапией ИФН, встречается редко, большинство таких осложнений успешно корректируются имеющимися средствами.

Важно отметить, что своевременная диагностика и надлежащее лечение позволяют минимизировать негативные последствия для пациентов. Однако выявление биомаркеров для раннего определения риска развития тиреопатий могло бы значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов, проходящих терапию ИФН. Это направление требует дальнейших исследований, чтобы обеспечить более точный и своевременный подход к управлению этими осложнениями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Трошина Е.А. Роль цитокинов в процессах адаптивной интеграции иммунных и нейроэндокринных реакций организма. Проблемы эндокринологии. 2021;67(2):4–9. [Troshina E.A. The role of cytokines in the processes of adaptive integration of immune and neuroendocrine reactions of the human body. *Probl. Endocrinol.* 2021;67(2):4–9 (In Russ.)]. Doi: 10.14341/probl12744.
2. Батенева А.В., Гамалей С.Г., Лебедев Л.Р., Даниленко Е.Д. Активация транскрипции генов системы интерферона под влиянием дрожжевой двуспиральной РНК. *Рос. иммунологический журнал.* 2019;22(2–2):716–8. [Bateneva A.V., Gamaley S.G., Lebedev L.R., Danilenko E.D. Activation of interferon system gene transcription by yeast double-stranded RNA. *Russ. J. Immunol.* 2019;22(2–2):716–8 (In Russ.)]. Doi: 10.31857/S102872210006752-2.
3. Валиев Т.Т. Клиническое применение интерферонов: современный взгляд на вопросы эффективности и безопасности. Обзор литературы. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2020;3:95–104. [Valiev T.T. Interferon clinical use: modern view on efficacy and safety. Literature review. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2020;3:95–104. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/26586630.2020.3.200286.
4. Chou S.M., Yeh H.J., Lin T.M., et al. Association of interferon-based therapy with risk of autoimmune diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection: A population-based Taiwanese cohort study. *Front. Immunol.* 2022;13:992819. Published 2022 Oct 7. Doi: 10.3389/fimmu.2022.992819.
5. Rönnblom L.E., Alm G.V., Oberg K.E. Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. *Ann. Intern. Med.* 1991;115(3):178–83. Doi: 10.7326/0003-4819-115-3-178.
6. Wahid B., Shami K., Joiya S.A., et al. Comparing the risk of hypothyroidism in HCV patients treated with different DAA drugs combinations (sofosbuvir + interferon + ribavirin and sofosbuvir + daclatasvir + ribavirin). *J. Med. Virol.* 2020;92(12):3868–70. Doi: 10.1002/jmv.25931.
7. Liu Y., Zheng Y., Lin X., et al. Analysis of clinical characteristics of thyroid disorders in patients with chronic hepatitis B treated with pegylated-interferon

- alpha. *BMC. Endocrinol. Disord.* 2023;23(1):115. Published 2023 May 22. Doi: 10.1186/s12902-023-01371-w.
8. Rashed Y.K., Khalaf F.A., Kotb S.E. Thyroid disturbances in children treated with combined pegylated interferon-alpha and ribavirin for chronic hepatitis C. *Clin. Exp. Pediatr.* 2020;63(2):52–5. Doi: 10.3345/kjp.2018.07150.
 9. Floreani A., Betterle C., Carderi I., et al. Is hepatitis C virus a risk factor for thyroid autoimmunity? *J. Viral. Hepat.* 2006;13(4):272–7. Doi: 10.1111/j.1365-2893.2005.00699.x.
 10. Mayet W.J., Hess G., Gerken G., et al. Treatment of chronic type B hepatitis with recombinant alpha-interferon induces autoantibodies not specific for autoimmune chronic hepatitis. *Hepatology.* 1989;10(1):24–8. Doi: 10.1002/hep.1840100106.
 11. Floreani A., Chiamonte M., Greggio N.A., et al. Organ-specific autoimmunity and genetic predisposition in interferon-treated HCV-related chronic hepatitis patients. *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1998;30(1):71–6.
 12. Pellicano R., Smedile A., Peyre S., et al. Autoimmune manifestations during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: the hepatologist's view. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2005;51(1):55–61.
 13. Bhattacharya S., Goyal A., Kaur P., et al. Anticancer Drug-induced Thyroid Dysfunction. *Eur. Endocrinol.* 2020;16(1):32–9. Doi: 10.17925/EE.2020.16.1.32.
 14. Boadas J., Rodríguez-Espinosa J., Enríquez J., et al. Prevalence of thyroid autoantibodies is not increased in blood donors with hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.* 1995;22(6):611–5. Doi: 10.1016/0168-8278(95)80216-9.
 15. Nduwayo L., Bacq Y., Valat C., et al. Fonction et auto-immunité thyroïdienne chez 215 patients séropositifs pour le virus de l'hépatite C [Thyroid function and autoimmunity in 215 patients seropositive for the hepatitis C virus]. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 1998;59(1):9–13.
 16. Imagawa A., Itoh N., Hanafusa T., et al. Autoimmune endocrine disease induced by recombinant interferon-alpha therapy for chronic active type C hepatitis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995;80(3):922–6. Doi: 10.1210/jcem.80.3.7883851.
 17. Wesche B., Jaeckel E., Trautwein C., et al. Induction of autoantibodies to the adrenal cortex and pancreatic islet cells by interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Gut.* 2001;48(3):378–83. Doi: 10.1136/gut.48.3.378.
 18. Rodia R., Meloni P.E., Mascia C., et al. Direct-acting antivirals used in HCV-related liver disease do not affect thyroid function and autoimmunity. *J. Endocrinol. Invest.* 2023;46(2):359–66. Doi: 10.1007/s40618-022-01909-0.
 19. Morisco F., Mazziotti G., Rotondi M., et al. Interferon-related thyroid autoimmunity and long-term clinical outcome of chronic hepatitis C. *Dig. Liver Dis.* 2001;33(3):247–53. Doi: 10.1016/S1590-8658(01)80715-5.
 20. Cheng C.W., Tang K.T., Fang W.F., et al. Differential serum interferon-β levels in autoimmune thyroid diseases. *Arch. Med. Sci.* 2021;18(5):1231–40. Published 2021 Jan 31. Doi: 10.5114/aoms/110164.
 21. Hsieh M.C., Yu M.L., Chuang W.L., et al. Virologic factors related to interferon-alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C. *Eur. J. Endocrinol.* 2000;142(5):431–7. Doi: 10.1530/eje.0.1420431.
 22. Nabhan F., Porter K., Kloos R.T. Predicting hypothyroidism from the Whickham Survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2013;78(3):478. Doi: 10.1111/cen.12022.
 23. Liu Y., Zheng Y., Lin X., et al. Analysis of clinical characteristics of thyroid disorders in patients with chronic hepatitis B treated with pegylated-interferon alpha. *BMC. Endocrinol. Disord.* 2023;23(1):115. Published 2023 May 22. Doi: 10.1186/s12902-023-01371-w.
 24. Ma Z., Qin Y., Jia Y., et al. Thyroid dysfunction incidence and risk factors in Chinese chronic hepatitis B patients treated with pegylated interferon alpha: A long-term follow-up study. *J. Viral. Hepat.* 2022;29(6):412–9. Doi: 10.1111/jvh.13667.
 25. Tabassom A., Chippa V., Edens M.A. De Quervain Thyroiditis. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls. Publishing; July 17, 2023.*
 26. Fernandez-Soto L., Gonzalez A., Escobar-Jimenez F., 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;158(13):1445–8. Doi: 10.1001/archinte.158.13.1445.
 27. Lowenstein A., Fainboim H., Reyes A., et al. Autoimmune and non-autoimmune thyroid dysfunction in HCV infected and HCV-HIV co-infected patients before and after interferon alpha therapy: A prospective study. *Endocrinol. Diab. Nutr. (Engl Ed).* 2020;67(4):263–71. Doi: 10.1016/j.endinu.2019.04.012.
 28. Chen J.F., Weng W.Z., Huang M., et al. The impact of serum thyroid-stimulation hormone levels on the outcome of hepatitis B virus related acute-on-chronic liver failure: an observational study. *BMC. Gastroenterol.* 2022;22(1):330. Published 2022 Jul 7. Doi: 10.1186/s12876-022-02406-7.
 29. Cheng C.W., Fang W.F., Tang K.T., Lin J.D. The pathogenic role of IFN-α in thyroiditis mouse models. *Life Sci.* 2022;288:120172. Doi: 10.1016/j.lfs.2021.120172.
 30. Patrizio A., Viva T., Ferrari S.M., et al. Graves' disease induced by IFN-β1a therapy: A case report, review of literature and new insights into the pathogenesis. *Autoimmun. Rev.* 2023;22(2):103238. Doi: 10.1016/j.autrev.2022.103238.
 31. Bhattacharya S., Goyal A., Kaur P., et al. Anticancer Drug-induced Thyroid Dysfunction. *Eur. Endocrinol.* 2020;16(1):32–9. Doi: 10.17925/EE.2020.16.1.32.
 32. Prummel M.F., Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13(6):547–51. Doi: 10.1089/105072503322238809.
 33. Marazuela M., García-Buey L., González-Fernández B., et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1996;44(6):635–42. Doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.751768.x.
 34. Deutsch M., Dourakis S., Manesis E.K., et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology.* 1997;26(1):206–10. Doi: 10.1002/hep.510260127.
 35. Huang M.J., Liaw Y.F. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1995;10(3):344–50. Doi: 10.1111/j.1440-1746.1995.tb01106.x.
 36. Nagayama Y., Ohta K., Tsuruta M., et al. Exacerbation of thyroid autoimmunity by interferon alpha treatment in patients with chronic viral hepatitis: our studies and review of the literature. *Endocrinol. J.* 1994;41(5):565–72. Doi: 10.1507/endocrj.41.565.
 37. Biciuşcă V., Popescu M., Petrescu I.O., et al. Hepatic pathological features in naïve patients with chronic hepatitis C who have developed thyroid disorder. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2020;61(4):1085–97. Doi: 10.47162/RJME.61.4.11.
 38. Carella C., Mazziotti G., Morisco F., et al. The addition of ribavirin to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2002;146(6):743–9. Doi: 10.1530/eje.0.1460743.
 39. Chou S.M., Yeh H.J., Lin T.M., et al. Association of interferon-based therapy with risk of autoimmune diseases in patients with chronic hepatitis C virus infection: A population-based Taiwanese cohort study. *Front. Immunol.* 2022;13:992819. Published 2022 Oct 7. Doi: 10.3389/fimmu.2022.992819.
 40. Biciuşcă V., Popescu M., Petrescu I.O., et al. Hepatic pathological features in naïve patients with chronic hepatitis C who have developed thyroid disorder. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2020;61(4):1085–97. Doi: 10.47162/RJME.61.4.11.
 41. Jiang H., Li Y., Sheng Q., Dou X. Relationship between Hepatitis B virus infection and platelet production and dysfunction. *Platelets.* 2022;33(2):212–8. Doi: 10.1080/09537104.2021.2002836.

42. Su L., David M. Inhibition of B cell receptor-mediated apoptosis by IFN. *J. Immunol.* 1999;162(11):6317–21.
43. Pileri P., Uematsu Y., Campagnoli S., et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science.* 1998;282(5390):938–41. Doi: 10.1126/science.282.5390.938.
44. Mezosi E., Yamazaki H., Bretz J.D., et al. Aberrant apoptosis in thyroid epithelial cells from goiter nodules. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(9):4264–72. Doi: 10.1210/jc.2002-020111.
45. Burman P., Tötterman T.H., Oberg K., Karlsson F.A. Thyroid autoimmunity in patients on long term therapy with leukocyte-derived interferon. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986;63(5):1086–1090. Doi: 10.1210/jcem-63-5-1086.
46. Rotondi M., Minelli R., Magri F., et al. Serum CXCL10 levels and occurrence of thyroid dysfunction in patients treated with interferon-alpha therapy for hepatitis C virus-related hepatitis. *Eur. J. Endocrinol.* 2007;156(4):409–14. Doi: 10.1530/EJE-06-0735.
47. Martinez Quintero B., Yazbeck C., Sweeney L.B. Thyroiditis: Evaluation and Treatment. *Am. Fam. Physician.* 2021;104(6):609–17.
48. Трошина Е.А., Панфилова Е.А., Михина М.С. и др. Клинические рекомендации «Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит)». *Проблемы эндокринологии.* 2021;67(2):57–83. [Troshina E.A., Panfilova E.A., Mikhina M.S., et al. Clinical practice guidelines for acute and chronic thyroiditis (excluding autoimmune thyroiditis). *Probl. Endocrinol.* 2021;67(2):57–83 (In Russ.)]. Doi: 10.14341/probl12747.
49. Zheng M., Cui S., Zhang W., et al. Graves' disease overlapping with chronic hepatitis B and methimazole-induced liver injury and autoimmune hepatitis: a case report. *BMC. Gastroenterol.* 2022;22(1):59. Published 2022 Feb 10. Doi: 10.1186/s12876-022-02133-z.
50. Мельниченко Г.А., Глибка А.А., Демичева О.Ю. Нарушения функции щитовидной железы после иммунной восстановительной терапии. *Клин. и экспериментальная тиреоидология.* 2019;15(4):156–61. [Melnichenko G.A., Glibka A.A., Demicheva O.Y. Thyroid dysfunction following immune reconstitution therapy. *Clin. Exp. Thyroidol.* 2019;15(4):156–61 (In Russ.)]. Doi: 10.14341/ket12225.

Поступила 05.08.2024

Получены положительные рецензии 25.01.25

Принята в печать 30.01.25

Received 05.08.2024

Positive reviews received 25.01.25

Accepted 30.01.25

Вклад авторов. Все указанные авторы статьи в равной степени принимали участие в подготовке статьи согласно международным критериям авторства. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Contribution of the authors. All the authors of the manuscript contributed equally to the preparation of the manuscript according to the international criteria of authorship. All authors approved the final version of the manuscript before publication, agreed to be responsible for all aspects of the study, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the study.

Информация об авторах:

Мироненков Дмитрий Евгеньевич – ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. Адрес: 117036 Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11; e-mail: dmitrii.mironenkov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8284-9072>.
Бондаренко Аксения Сергеевна – ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. Адрес: 117036 Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11; e-mail: axenia.bondarenko@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0513-498X>.

Платонова Надежда Михайловна – д.м.н. ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ. Адрес: 117036 Москва, улица Дм. Ульянова, д. 11; e-mail: doc-platonova@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>, eLibrary SPIN: 4053-3033.

Information about the authors:

Dmitrii E. Mironenkov – MD Endocrinology Research Centre. Address: 11 Dm. Ulyanova str., 117036 Moscow; e-mail: dmitrii.mironenkov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8284-9072>.

Axenia S. Bondarenko – MD Endocrinology Research Centre. Address: 11 Dm. Ulyanova str., 117036 Moscow; e-mail: dmitrii.mironenkov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8284-9072>.

Nadezhda M. Platonova – Doctor of Medical Sciences, Endocrinology Research Centre. Address: 11 Dm. Ulyanova str., 117036 Moscow; e-mail: doc-platonova@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>, eLibrary SPIN: 4053-3033.