

Обзор литературы

ЦИТОКИНИНДУЦИРОВАННЫЕ ТИРЕОПАТИИ

Т.Б. Моргунова¹, Н.А. Решетник³, В.В. Фадеев^{1,2}¹ Кафедра эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова² ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”³ ФГУ “Медицинский радиологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”, Обнинск

Т.Б. Моргунова — канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; В.В. Фадеев — доктор мед. наук, профессор кафедры эндокринологии Первого МГМУ, замдиректора ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”; Н.А. Решетник — научный сотрудник отдела лазерной и фотодинамической терапии ФГУ “Медицинский радиологический научный центр”

Обзор литературы посвящен достаточно актуальной теме, связанной с широким применением препаратов интерферона в лечении различных заболеваний. Очевидно, что на фоне проведения терапии интерферонами нередко развиваются нарушения функции щитовидной железы. В этом обзоре представлены современные данные о распространенности, клинической картине и вариантах течения, а также о принципах лечения цитокининдуцированных тиреопатий.

Ключевые слова: цитокининдуцированные тиреопатии, вирусный гепатит, интерферон, рибавирин, лечение.

Cytokine-induced thyroid disorders

Т.Б. Morgunova¹, N.A. Rechetnik³, V.V. Fadeyev^{1,2}¹First Moscow Medical Setchenov's University, Department of Endocrinology²Federal Research Center of Endocrinology, Moscow³Federal Medical Research Center of Radiology, Obninsk

Review of the literature devoted to the actual problem that has been raised in connection with the widespread use of preparations of interferon in the treatment of various diseases. It is obvious that the thyroid function disorders often develop as the result of interferon therapy. This review presents the recent data on prevalence, clinical presentation and course, as well as the principles of treatment of interferon-induced thyroid disorders.

Key words: cytokine-induced thyroid disorders, viral hepatitis, interferon, ribavirin, treatment.

Введение

В клинической практике эндокринологов все большее значение приобретает относительно новая группа заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), которая связана с широким применением цитокинов интерфероновой группы в лечении вирусных, онкологических и других заболеваний. На сегодняшний день стало очевидно, что у значительной части пациентов на фоне проведения терапии интерферонами (ИФН) вирусных гепатитов, а также ряда других заболеваний нередко развиваются нарушения функции ЩЖ. В этой ситуации нередко ставится вопрос о прекращении потенциально весьма эффективной и дорогой противовирусной терапии. Неопределенность в ведении пациентов с ИФН-индуцированными тиреопатиями, кроме того, обусловлена тем, что

эти изменения весьма вариабельны и отличаются в плане отдаленного прогноза.

Применение препаратов ИФН в клинической практике

Интерфероны — группа цитокинов, продуцируемых лейкоцитами, фибробластами и Т-клетками как часть иммунного ответа на вирусную инфекцию или другой иммунный триггер. Выделяют три типа ИФН: α, β и γ. Интерфероны α и β, объединенные как интерфероны I типа, продуцируются лейкоцитами и фибробластами. ИФН-γ, или интерферон 2-го типа, продуцируется Т-клетками.

Интерферон впервые был обнаружен около 50 лет назад, когда было установлено, что инфицированные вирусом культуры выделяют белок, который

Для корреспонденции: Фадеев Валентин Викторович — 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, 11, ФГУ “Эндокринологический научный центр Минздравсоцразвития РФ”. E-mail: walfad@mail.ru

взаимодействует с клетками, делая их устойчивыми к воздействию других вирусов. Проведенные исследования показали, что, помимо противовирусной активности, ИФН играют важную роль в замедлении роста опухолей и модуляции иммунного ответа [28]. В результате на сегодняшний день препараты ИФН широко используются в лечении опухолевых, вирусных и аутоиммунных заболеваний.

М. Spiegel и соавт. в 2005 г. [62] подробно описали механизмы противовирусного действия ИФН. Установлено, что в процессе эволюции вирусы выработали множество механизмов для того, чтобы избежать действия системы ИФН. Они или ингибируют синтез ИФН, связывают и инактивируют секретированные молекулы ИФН, блокируют активированную ИФН-передачу сигнала или тормозят действие индуцированных ИФН-противовирусных протеинов. Молекулярные механизмы действуют в широком диапазоне от всеобъемлющего отключения клеточного метаболизма хозяина до точной элиминации отдельных ключевых компонентов ИФН-системы. ИФН 1-го типа продуцируются в ответ на молекулы вирусной двухцепочечной РНК, которая воспринимается как сигнал опасности, поданный инфицированными клетками. ИФН индуцируют экспрессию множества антивирусных протеинов, некоторые из которых снова активируются. В связи с этим многие вирусы продуцируют ИФН-связанные протеины для того, чтобы секвестрировать опасный сигнал или экспрессию вирулентных генов, которые направлены на специфические компоненты ИФН-системы, т. е. на члены семьи ИФН регуляторного фактора (IRF) или компоненты JAK-STAT путей передачи сигнала. Очевидно, что вирусы и врожденный иммунный ответ находятся в состоянии противостояния.

Опубликованные в 2006 г. результаты работ J. Zorzitto и соавт. [70] дополнили представление о характере противовирусного действия ИФН. Результаты исследования продемонстрировали клиническую эффективность лечения ИФН-α больных коронаривирусной инфекцией (MHV-1). Было показано, что самым ранним активированным рецептором ИФН событием является Jak-1-фосфорилирование, которое имеет решающее значение для индуцированной ИФН-защиты от инфекции MHV-1. Кроме того, было получено доказательство участия в антивирусной защите двух киназ: MAP-киназы p38MAPK и протеинкиназы С-δ. Для того чтобы идентифицировать потенциальные гены-мишени, которые активируются ИФН-индуцируемыми эффекторами и которые опосредуют защиту от коронаривирусной инфекции, авторы изучили экспрессию генов мононуклеарами периферической крови у па-

циентов с SARS-инфекцией, леченных ИФН. Регуляторные гены различались по функциональным свойствам, связанным с противовирусной активностью [70].

Первые сообщения об использовании препаратов ИФН в клинической медицине поступили из США [23] и затрагивали в основном онкологические заболевания. Затем последовали публикации об успешном использовании ИФН-α при вирусных заболеваниях, в частности при вирусном гепатите.

По мере накопления опыта применения препаратов ИФН в клинической практике появились подробные описания побочных эффектов, с которыми сопряжена эта терапия. Спектр побочных явлений довольно широк, начиная от доброкачественного гриппоподобного синдрома до развития вторичного (ятрогенного) ревматоидного артрита и системной красной волчанки. Нежелательные явления развиваются достаточно часто, однако вынуждают прекращать лечение только у 3–8% пациентов. Наиболее часто встречаются: гриппоподобный синдром (75–90%), проявляющийся повышением температуры тела на 1–1,5 °С, миалгиями, артралгиями; цитолитический криз с повышением уровня сывороточных трансаминаз в 5–20 раз (10–45%); явления внутрипеченочного холестаза (12–15%); диспепсические расстройства (14–18%); тромбоцитоз- и лейкопения (9–17%, как правило, развиваются при циррозе печени с портальной гипертензией); кожные высыпания. Реже наблюдаются сердечно-сосудистые осложнения, такие как тахикардия, гипотония или гипертензия, в некоторых случаях аритмии, ишемия миокарда, сердечная недостаточность [2, 3, 9, 22, 24, 45, 68].

Кроме того, ИФН оказывают влияние на нервную систему, что может приводить к появлению астенического синдрома, судорог, головокружения, дистальной парестезии, паралича глазодвигательных нервов, периферической нейропатии, изменений поведенческих и познавательных функций (33%), депрессивного синдрома, вплоть до суицидальных попыток [9, 26, 63, 69].

Как обсуждалось ранее, препараты ИФН широко применяются в практике. Однако период их полувыведения достаточно короток и составляет около 5–6 ч, что приводит к необходимости инъекций несколько раз в день. Известно, что при экзогенном введении ИФН-α полностью фильтруется клубочками и подвергается быстрой протеолитической деградации при канальцевой реабсорбции, появляясь в кровотоке снова лишь в незначительном количестве. Метаболизм в печени и последующее выделение с желчью практически не играют роль в элиминации ИФН-α.

Одним из путей повышения эффективности лекарственных препаратов белковой структуры является не химическая модификация их молекулы, а ее связывание с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Данный процесс соединения получил название “пегилирование”. Подобная химическая модификация фармакологических препаратов пептидной структуры направлена на улучшение их переносимости, снижение иммуногенности, повышение периода полужизни и, как следствие, всего перечисленного на значительное повышение качества жизни в процессе проведения лечения. Еще одним из важнейших свойств модифицированных ПЭГ-молекул является высокая гидрофильность, формирующая принципиально новые физико-химические свойства измененного пептида. Использование пегилированных форм ИФН привело к существенному повышению эрадикации вируса у пациентов с хроническим гепатитом С. Существуют две формы пегилированного ИФН: ПЭГ-интерферон альфа-2b массой 12 кДа и разветвленный ПЭГ-интерферон-альфа-2a массой 40 кДа.

Диагностика и лечение вирусных гепатитов

Оптимальной стратегией выявления и диагностики HCV-инфекции являются скрининг и последующее тестирование отдельных лиц с установленными факторами риска. При тщательном опросе и сборе анамнеза выявить факторы риска развития HCV-инфекции удается в 90% случаев [36, 64]. Наиболее эффективным методом лечения гепатита С в настоящее время являются препараты ИФН [8, 19, 21, 38]. Важным компонентом в диагностике хронического гепатита является установление его стадии. Это важно для выбора тактики лечения и уточнения прогноза заболевания. Согласно современной классификации хронических гепатитов стадия определяется гистологически по распространенности фиброза и развитию цирроза. В последнее время появились работы, посвященные неинвазивным способам оценки фиброза печени. Приоритет в данном направлении отдается маркерам фиброгенеза в сыворотке крови: гиалуроновой кислоте, металлопротеиназе, проколлагену, ламинину [1, 5, 13, 15].

Иммунологические изменения при вирусных гепатитах

Иммунологические нарушения изучались в основном у пациентов с вирусными гепатитами. Уровни различных антител определяли до, во время и после лечения ИФН с целью установить его патогенетическую роль в индукции аутоиммунных заболеваний. При этом, исследуя иммунологический профиль, авторы применяли достаточно большое количество параметров. J. Matsuda и соавт. [52] в группе,

включавшей 56 пациентов с вирусным гепатитом С, определяли уровень β_2 -гликопротеин-1-зависимых антифосфолипидных антител (антител к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидам), антинуклеарных антител к ДНК, а также антител к ткани ЩЖ до начала ИФН-терапии и после ее завершения. При этом наблюдали значимое повышение уровня антител к тиреоглобулину и пероксидазе на фоне лечения. Антитела к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидам были выявлены у 7 (13%), 12 (21%) и 13 (23%) из 56 пациентов исходно соответственно. На фоне ИФН отмечали статистически значимое повышение уровня антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе [52].

Di Cesare и соавт. обследовали 60 пациентов с HCV и HBV до начала терапии ИФН, через 6 и 12 мес лечения. У 2 из 60 пациентов (3,3%), 8 из 60 (13,3%) и 4 из 30 (13,3%) больных до лечения ИФН- α и через 6 и 12 мес терапии соответственно были выявлены антитела к инсулину. Ни у одного из пациентов не было обнаружено антител к островковым клеткам, и ни у кого не развился сахарный диабет 1-го типа [32]. Rönblom L.E. и соавт. [58] обследовали 135 пациентов с карциноидными опухолями, получавшими терапию различными препаратами ИФН. Помимо антител к ткани ЩЖ, у 5 из 135 пациентов были выявлены антитела к париетальным клеткам, у 4 пациентов развилась пернициозная анемия. A. Imagawa и соавт. [41] обследовали 58 пациентов HCV, которые получали терапию ИФН- α . У 7 пациентов были обнаружены антитела к париетальным и гладкомышечным клеткам, у 2 пациентов – антитела к мозговому слою надпочечников, у 1 – антинуклеарные антитела. В целом появление хотя бы одного из типов антител на фоне терапии было отмечено в 32,8% случаев [20, 41].

В работе Г.Р. Бикбавовой [4] было показано, что в формировании поражения печени основную роль играет высокая активность провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 β , ИЛ-2, ФНО- α . Установлена связь между степенью активности провоспалительных цитокинов и тяжестью течения ХВГ. Л.Р. Склар и соавт. [14] при комплексной оценке цитокинового статуса при хроническом гепатите С выявили значимое увеличение концентрации цитокинов Th2-типа (ИЛ-4, ИЛ-10), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-12p40, ИЛ-12p70) и значимое снижение уровня Th1-цитокинов (ИЛ-2 и ИФН- γ) как в сыворотке крови, так и в супернатанте биоптатов печени. Н.О. Наследникова и соавт. [12] у больных ХВГ при хроническом вирусном гепатите С выявили значительные изменения цитокинпродуцирующей способности мононуклеарных лейкоцитов крови, коррелирующие с тяжестью поражений печени.

Влияние ИФН на функцию ЩЖ

Хорошо известно, что терапия ИФН- α сопровождается повышением риска нарушения функции ЩЖ. Примерно у 5–10% пациентов развиваются тиреопатии, в том числе первичный гипотиреоз как исход аутоиммунного тиреоидита, болезнь Грейвса (БГ) и деструктивный тиреоидит [25, 49, 61, 65]. В редких случаях манифестирует эндокринная офтальмопатия. Среди нарушений функции ЩЖ, по данным литературы, чаще развивается гипотиреоз, реже — тиреотоксикоз (3,8 и 2,8%, соответственно). При этом нарушение функции ЩЖ чаще возникает у женщин, чем у мужчин — 13,0 и 3,0% соответственно [25].

Известны публикации, в которых описываются результаты многоцентровых проспективных исследований, направленных на изучение влияния препаратов ИФН на нормально функционирующую ЩЖ. В одном из таких исследований L. Durelli и соавт. [34] объединили данные многоцентрового проспективного исследования, полученные из 18 центров Европы и США, где проводили лечение 156 больных рассеянным склерозом. Каждые 3 мес пациентам выполняли лабораторные исследования, оценивающие функциональное состояние печени, ЩЖ, уровень антител к ЩЖ. Группу контроля составили 457 здоровых пациентов такого же возраста. Исходно статистически значимых отличий изучаемых параметров между группами не было. На фоне терапии ИФН-1 β у 8,3% пациентов развились нарушения функции ЩЖ, а в 4,5% случаев было отмечено появление антител к ткани ЩЖ.

Четкая связь между аутоиммунными заболеваниями ЩЖ и терапией ИФН- α позволяет предположить, что высокий эндогенный уровень ИФН- α также может быть связан с естественным течением аутоиммунных заболеваний ЩЖ. Высокий уровень эндогенного ИФН- α отмечен у пациентов, инфицированных некоторыми вирусами. Таким образом, был сделан вывод, что ИФН- α является одним из средовых факторов, способствующих запуску аутоиммунного поражения ЩЖ у генетически предрасположенных лиц [57].

Основными факторами риска развития заболеваний ЩЖ на фоне терапии ИФН- α признаны женский пол и наличие антител к ткани ЩЖ, в частности антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). Так, у женщин относительный риск развития аутоиммунного поражения ЩЖ на фоне лечения ИФН- α составляет 4,4 (95% доверительный интервал 3,2–5,9), а у пациентов с наличием АТ-ТПО до начала терапии — 3,9 (95% доверительный интервал 1,9–8,1) [57].

Одним из наиболее интересных исследований по изучению распространенности тиреопатии на фоне

терапии ИФН, является работа M. Deutsch и соавт. В проведенном исследовании авторы изучали распространенность носительства АТ-ТПО и нарушения функции ЩЖ у 422 пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, В и D. Пациенты были обследованы исходно, во время и через 6 мес после прекращения терапии ИФН- α . Носительство АТ-ТПО выявлено у 14,1% пациентов. При этом значимых отличий между пациентами с хроническим гепатитом С, В или D, а также между мужчинами и женщинами не было. Однако высокий уровень АТ-ТПО значимо чаще встречался у женщин (8,7 по сравнению с 3,4%; $p = 0,022$), особенно с хроническим гепатитом С (11,2 по сравнению с 3,6%; $p = 0,036$). До лечения у 3,7% пациентов было выявлено нарушение функции ЩЖ, преимущественно гипотиреоз (3,5%), причем доля пациентов с гипотиреозом увеличилась до 14,3% среди пациентов с высоким уровнем АТ-ТПО. Через 6 мес после прекращения лечения ИФН- α распространенность нарушений функции ЩЖ составляла 8,0%, что по-прежнему было значимо выше, чем в начале исследования. При многофакторном анализе предиктором развития гипотиреоза служил повышенный уровень АТ-ТПО исходно. Таким образом, авторы сделали вывод о том, что терапия ИФН- α у пациентов с хроническими вирусными гепатитами сопровождается трехкратным увеличением риска нарушения функции ЩЖ, сохраняющимся еще долгое время после окончания терапии [31].

Еще одно когортное исследование было проведено N. Kabbaj и соавт. [44], в котором наблюдалось 625 пациентов с гепатитом С и эутиреозом. На фоне терапии ИФН нарушение функции ЩЖ возникло у 58 больных (8,9%). У 26 пациентов развился гипотиреоз и у 9 — тиреотоксикоз, из них у трех — БГ. У 21 пациента был диагностирован двухфазный деструктивный тиреоидит, и у 2 человек отмечено повышение уровня АТ-ТПО без нарушения функции ЩЖ. По результатам работы авторы также выделили два основных фактора риска развития тиреопатии — женский пол и предшествующее повышение антител к ЩЖ.

В разных работах изучалась связь между риском развития аутоиммунных осложнений ИФН-терапии и возрастом, полом и дозой препарата. В исследовании, проведенном O. Dalgard и соавт., [30] было показано, что риск развития нарушения функции ЩЖ не зависит от дозы ИФН- α . И напротив, по данным ряда авторов [43, 47], частота возникновения тиреопатии выше при увеличении продолжительности терапии ИФН.

Следует отметить, что аутоиммунные заболевания ЩЖ реже развиваются на фоне терапии ИФН- α у пациентов с хроническим гепатитом В по сравне-

нию с пациентами с хроническим гепатитом С. Эти данные позволяют предположить, что вирус гепатита С и ИФН- α могут оказывать в некоторой степени синергетическое воздействие в стимулировании аутоиммунных заболеваний ЩЖ на фоне противовирусной терапии [25]. Высказано предположение, что частицы вируса гепатита С приводят к индукции ИФН- α и ИФН- β в ЩЖ как часть иммунного ответа [48]. ИФН также может активировать естественные клетки-киллеры, созревание и пролиферацию дендритных клеток, пролиферацию Т-клеток памяти и предотвращение апоптоза Т-клеток. Эти изменения могут привести к повышению уровня антител к ЩЖ.

Вместе с тем, по мнению ряда авторов [36, 56], хронический гепатит С сам по себе предрасполагает к развитию аутоиммунных заболеваний. Антитела к ткани ЩЖ были обнаружены у 20–42% пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, но только у 5–10% — с гепатитом В. Было высказано предположение, что вирус гепатита С может частично совпадать с участками последовательности аминокислот антигенов ткани ЩЖ [67]. В соответствии с этой гипотезой некоторые вирусные особенности (инфекции ВГС смешанных генотипов и низкий уровень РНК вируса гепатита С) ассоциированы с повышенным риском развития нарушения функции ЩЖ [39].

В работе, проведенной М. Amenomori и соавт. [22], функция ЩЖ была исследована до, в течение и после ИФН-терапии у больных с хроническим гепатитом С. Согласно результатам стандартных методов оценки функции ЩЖ и уровня антител до терапии пациенты были разделены на 2 группы: группа А ($n = 19$) состояла из пациентов, в анамнезе у которых было указание хотя бы на однократное отклонение какого-либо из показателей функции ЩЖ, и группа В ($n = 40$) — исходно без патологии ЩЖ. У 5 пациентов (26%) группы А и у 4 (10%) группы В было выявлено отклонение от нормальных значений уровня ТТГ. Интересно, что максимальный подъем ТТГ в группе А ($4,3 \pm 0,8$ мес) произошел значительно раньше, чем в группе В ($6,8 \pm 0,8$ мес). У большинства пациентов группы В было диагностировано наличие деструктивного тиреоидита. Результаты исследования показали, что патогенез цитокининдуцированного тиреоидита состоит не только в обострении существующего ранее аутоиммунного тиреоидита, но и в развитии деструктивного тиреоидита даже в случае интактной ЩЖ до начала ИФН-терапии.

Для фармакологического действия ИФН характерны иммуномодулирующий эффект, обуславливающий повышение продукции патологических аутоантител, усиление цитотоксической активности Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, торможение

функции Т-супрессоров, индукция белков I класса главного комплекса гистосовместимости на поверхности инфицированных клеток, активация макрофагов, что, вероятнее всего, и приводит к индукции аутоиммунных нарушений, связанных с терапией ИФН, включающих поражение ЩЖ, аутоиммунную гемолитическую анемию и тромбоцитопению, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, псориаз [17, 18, 56, 67].

Относительно роли ИФН- α в развитии тиреопатий существуют различные версии [46]. Предполагается, что экзогенный ИФН- α стимулирует функцию лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов, а также повышает концентрацию цитокинов и хемокинов, в частности интерлейкина-6 (ИЛ-6) [67]. ИФН- α стимулирует экспрессию МНС-II и, возможно, CD40 на тиреоцитах [59], что приводит к активации Т-клеток CD40 сигнального пути в ЩЖ. Это приводит к повышению ИЛ-6 интратиреоидально, что в свою очередь индуцирует развитие тиреоидита. Предполагается, что высокий уровень ИЛ-6 блокирует ТТГ-опосредованный захват йода, что приводит к снижению его накопления в ЩЖ [67]. Кроме МНС-II, ИФН также стимулирует экспрессию МНС-I на тиреоцитах путем ИЛ-2 и хемокинов [48], что также способствует воспалительной реакции и тиреоидиту. Также известно, что ИФН оказывает прямое токсическое действие на тиреоциты [67]. Кроме того, частицы вируса гепатита С были обнаружены внутри тиреоцитов [37], что также может спровоцировать и поддержать внутриклеточный ответ Т-клеток и воспаление. Все эти механизмы усиливаются и поддерживаются введением экзогенного ИФН- β [60].

В последнее время наибольший интерес представляют функция и место регуляторных Т-клеток при ВГС-инфекции и ИФН-опосредованном тиреоидите. При вирусном гепатите С уровень T_{reg} высокий, что непосредственно подавляет функцию Т-клеток, способствуя персистенции вируса. На моделях животных было показано, что уменьшение T_{reg} приводит к лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ и развитию транзиторного или стойкого гипотиреоза. Применение ИФН- β у пациентов с рассеянным склерозом сопровождается усилением ингибирующего влияния T_{reg} клеток, что оказывает благоприятное действие [67]. Однако будет ли получен сходный эффект при применении ИФН- α , неизвестно.

Считается, что описанный выше механизм опосредуется реакцией Th1. При БГ предполагается, что ИФН приводит к индукции или переключению Т-клеточного ответа на Th2. Это в свою очередь стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток под воздействием ИЛ-6 и повышенной экспрес-

сией CD40, что приводит к появлению антител к рецептору ТТГ и развитию БГ. Однако, по мнению Y. Nagayama и соавт. [54], Th1 также могут играть роль в патогенезе БГ.

Комбинированная терапия ИФН-α и рибавирином

В лечении вирусного гепатита С в настоящее время широко используется комбинированная терапия препаратами ИФН-б и рибавирином. Рибавирин быстро проникает и действует внутри инфицированных вирусом клеток, внутриклеточно он легко фосфорилируется аденозинкиназой до моно-, ди- и трифосфатного метаболитов. Рибавирин трифосфат — сильный конкурентный ингибитор инозин-монофосфат-дегидрогеназы, РНК-полимеразы вируса гриппа и гуанилил-трансферазы информационной РНК, последнее проявляется торможением процесса покрытия информационной РНК-оболочкой. Эти эффекты приводят к значительному снижению количества внутриклеточного гуанозин трифосфата, а также подавлению синтеза вирусной РНК и белка. Рибавирин ингибирует репликацию новых вирионов, что обеспечивает снижение вирусной нагрузки, селективно ингибирует синтез вирусной РНК, не подавляя синтез РНК в нормально функционирующих клетках. Рибавирин, вероятно, имеет иммуномодулирующий эффект, и не исключено, что он может стимулировать иммунную систему в одиночку или синергически с ИФН-α.

Нарушение функции ЩЖ на фоне комбинированной терапии ИФН-б и рибавирином развивается, по данным разных авторов, в 4,7–27,8% случаев; этот показатель выше, чем на фоне монотерапии ИФН-α — 6,6% [25, 29, 51, 53].

Одним из исследований, проведенных с целью изучения отдаленных последствий терапии ИФН и рибавирином по поводу гепатита С, была работа, выполненная E.J. Vini и соавт. [25]. В проспективное исследование были включены 225 мужчин с гепатитом С и исходно нормальным уровнем ТТГ, которым назначались подкожные инъекции ИФН-альфа-2b (3 млн ЕД 3 р/нед) в комбинации с пероральным приемом рибавирина (1000–1200 мг в день) в течение 24–48 нед. Уровень ТТГ определяли каждые 12 нед на фоне терапии, а также через 12 и 24 нед после окончания лечения. На основании полученных результатов было показано, что манифестное нарушение функции ЩЖ развилось у 6,7% пациентов, а субклиническое — у 4,0% пациентов. У 11 из 12 пациентов, у которых развился манифестный гипотиреоз, определялись АТ-ТПО, у 10 — АТ-ТГ, АТ-рТТГ — у 2 из 3 пациентов с тиреотоксикозом. Большинству пациентов с нарушением функции ЩЖ те-

рапия по поводу гепатита С была прекращена. При этом у 10 из 12 пациентов с гипотиреозом последний оказался транзиторным. Манифестный тиреотоксикоз оказался транзиторным в 2 из 3 случаев, а субклинический — у всех 9 пациентов. Авторы сделали вывод о том, что пациентам (как женщинам, так и мужчинам), получающим терапию ИФН и рибавирином, необходимо периодически проводить оценку функции ЩЖ.

Клиника и диагностика цитокининдуцированного тиреоидита

Клиническая картина цитокининдуцированных тиреопатий весьма вариабельна. В 70% случаев встречается цитокининдуцированный тиреоидит (ЦИТ) — деструктивный вариант АИТ, который развивается на фоне лечения ИФН-α. Как правило, он характеризуется двухфазным течением: короткая фаза транзиторного тиреотоксикоза, обусловленного деструкцией ЩЖ с выходом в кровь накопленных тиреоидных гормонов, которая сменяется более длительной фазой гипотиреоза. По течению ЦИТ схож с послеродовым и “молчащим” тиреоидитом. Следует помнить, что около 10% женщин являются носительницами антитиреоидных антител и обнаружение их у пациенток, получающих ИФН-α, еще не означает патогенетической связи этого феномена с назначенным лечением. В связи с этим перед назначением терапии целесообразна оценка функции ЩЖ и определения АТ-ТПО [16].

Для ЦИТ характерным является то, что у большинства пациентов нарушение функции ЩЖ возникает на ранних сроках лечения ИФН-α (в первые 3 мес), хотя возможно ее появление на протяжении всего лечения, а также в отдаленном периоде. Клиническими предикторами цитокин-индуцированных тиреопатий у больных с хроническим вирусным гепатитом, как при его естественном течении, так и в результате интерферонотерапии, являются женский пол, более 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-α.

Как неоднократно указывалось, риск развития тиреопатии на фоне терапии ИФН ассоциирован с исходным носительством АТ-ТПО. По данным метаанализа, выполненного L.K.H. Koh и соавт., примерно у 50% пациентов с АТ-ТПО до терапии ИФН возникло нарушение функции ЩЖ по сравнению с 5,4% пациентов исходно без антител [46]. Таким образом, относительный риск возникновения нарушения функции ЩЖ, преимущественно гипотиреоза,

в 2–14 раз выше у пациентов с исходным носительством АТ-ТПО [31, 60].

Лечение цитокининдуцированных тиреопатий

Из современной литературы стало очевидным, что ИФН, несмотря на недостатки, остаются сегодня единственным мощным средством эрадикации многих вирусов, в частности вирусов гепатита В и С. Следует отметить неуклонный рост заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В и С, а в будущем можно прогнозировать значительное повышение распространенности тяжелых отдаленных исходов ХВГ — цирроза печени, печеночной недостаточности, гепатоцеллюлярной карциномы [7, 8, 10, 11, 42].

Как обсуждалось ранее, проведение терапии препаратами ИФН сопряжено с повышенным риском развития тиреопатий. Классический вариант ЦИТ представлен двумя фазами: короткой, тиреотоксической, которая сменяется длительной гипотиреодной, после чего, как правило, восстанавливается эутиреоз. Во время тиреотоксической фазы, возникающей в результате деструкции тиреоцитов, рекомендуется динамическое наблюдение пациентов без назначения тиреостатиков. В качестве симптоматической терапии могут быть использованы β -блокаторы. Тиреотоксическую фазу ЦИТ необходимо дифференцировать с БГ, что достаточно эффективно позволяет сделать сцинтиграфия ЩЖ: в первом случае будет выявлено снижение или полное отсутствие накопления технеция, во втором случае — наоборот, значительное повышение захвата радиофармпрепарата.

Тиреотоксикоз при ЦИТ носит транзиторный характер и самостоятельно купируется спустя примерно месяц или несколько позже, после чего, как правило, наступает гипотиреодная фаза. При развитии манифестного гипотиреоза на фоне терапии ИФН назначается заместительная терапия L-T₄. Поскольку у большинства пациентов гипотиреоз также является транзиторным, спустя примерно год или несколько раньше делается попытка отмены L-T₄. Гипотиреоз с большей вероятностью оказывается стойким, если у пациента исходно, до начала терапии, ИФН имел место АИТ. При развитии у пациента, получающего терапию ИФН, БГ лечение этого заболевания проводится по общим принципам [28].

Весьма актуальным представляется вопрос о том, нужно ли пациенту, получающему противовирусную терапию, отменять ее при развитии на ее фоне ЦИТ или БГ. На наш взгляд, который базируется на многолетней клинической практике, это лечение отменять не следует по следующим соображениям: во-первых, отмена терапии практически не отража-

ется на течении ЦИТ — он все равно проходит две типичные фазы и, как правило, заканчивается гипотиреозом; во-вторых, 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 противовирусной терапии у пациента сохранится вирусный гепатит, последствия которого несоизмеримо тяжелее; наконец, в-третьих, курс противовирусной терапии весьма дорог, и его прерывание делает бессмысленными сделанные затраты. То же самое, на наш взгляд, касается и БГ, при которой наиболее предпочтительно назначение тиреостатической терапии на фоне продолжающегося курса противовирусного лечения.

По аналогии возникает вопрос о том, является ли развитие иммунных нарушений противопоказанием к терапии ИФН. Большинство авторов отмечают, что развивающиеся осложнения, в том числе поражение ЩЖ транзиторны, уменьшаются или исчезают после отмены ИФН [50, 55]. В ряде случаев требуется назначение соответствующей терапии, в частности, тиреостатическими препаратами и заместительной гормональной терапии L-T₄ [35, 47]. Работ, посвященных влиянию этих лекарственных препаратов на течение самого вирусного гепатита, в том числе во время терапии ИФН, в литературе мы не нашли. Однако известно, что тиреостатические препараты в отдельных редких случаях могут привести к развитию токсического гепатита, в том числе субклинического течения, проходящего холестаза [40]. Некоторые авторы высказывают мнение о том, что нарушение функции ЩЖ или наличие антител к ткани ЩЖ до начала ИФН-терапии может быть противопоказанием к ее применению. Однако на сегодняшний день пациентам с нарушениями функции ЩЖ рекомендовано начать противовирусную терапию по достижении компенсации тиреодной патологии. По результатам проведенных исследований продемонстрирована целесообразность определения уровня ТТГ, возможно, тиреоидных гормонов и антител к ткани ЩЖ до начала и на фоне терапии препаратами ИФН.

В ряде исследований изучался отдаленный прогноз цитокининдуцированных тиреопатий. Наибольший интерес представляют результаты двух исследований, в которых изучались отдаленные последствия нарушений функции ЩЖ, развившихся при монотерапии ИФН- α . В исследовании С. Carella и соавт. [27] 114 пациентов наблюдались на протяжении в среднем 6,2 года после окончания терапии ИФН. Согласно полученным результатам не было отмечено случаев манифестных нарушений функции ЩЖ, однако субклинический гипотиреоз был выявлен у 12 пациентов по окончании терапии и

у 7 — сохранялся субклинический гипотиреоз по окончании периода наблюдения [27].

В исследование F. Doi и соавт. [33] было включено 439 пациентов с ХГС, получавших ИФН- α на протяжении 24 нед. У 17 из 439 (3,9%) больных развилось нарушение функции ЩЖ: у 9 — тиреотоксикоз, у 8 — гипотиреоз. Эти 17 пациентов в дальнейшем наблюдались в течение $71,1 \pm 17,8$ мес (48–120 мес). Восемь пациентов из 17 прекратили прием препаратов по поводу развившегося нарушения функции ЩЖ спустя 2–36 мес (медиана — 10 мес), однако у 9 пациентов нарушение функции ЩЖ было стойким, что потребовало дальнейшей терапии и наблюдения. По результатам исследования авторы сделали выводы о том, что в ряде случаев нарушения функции ЩЖ на фоне терапии ИФН являются стойкими и сохраняются даже спустя длительное время после отмены препарата, однако практически во всех случаях развившиеся тиреопатии на фоне терапии ИФН хорошо поддаются медикаментозной терапии.

Список литературы

1. Абдрашитов Р.Ф. Диагностическая и прогностическая ценность неинвазивных методов определения степени фиброза у больных ХВГ. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2006.
2. Апросина З.Г., Серов В.В. Хронические вирусные заболевания печени: патоо- и морфогенез, клиническая характеристика // Тер. архив. 1995. Т. 67. №5. С. 77–79.
3. Апросина З.Г. Последние достижения в изучении вирусных гепатитов // Рус. мед. журн. 1996. Т. 4. №3. С. 174–176.
4. Бикбаева Г.Р. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в формировании клинической картины хронического вирусного гепатита В, хронического описторхоза и их сочетаний: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2005.
5. Вечеринина О.О. Влияние жирового гепатоза и синдрома инсулинрезистентности на эффективность противовирусной терапии ХГС // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
6. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. М.: Медицина, 2000.
7. Журавлева З.В. Клинико-лабораторное обоснование диагностики парентеральных вирусных гепатитов В и С по стоматологическому статусу // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тверь, 2006.
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Современные принципы ведения пациентов с хронической инфекцией вирусом гепатита В: клиническое значение уровня вирусной нагрузки // Клини. персп. гастроэнтерол., гепатол. 2006. №5. С. 17–24.
9. Калинин Ю.Т., Воробьев А.А., Бумялис В.В. и др. Итоги клинических испытаний и перспективы применения в медицинской практике рекомбинантного интерферона альфа-2В // Журн. микробиол. 1990. №9. С. 61–67.
10. Корочкина О., Соболевская О. Особенности гепатита А на современном этапе // Врач. 2006. №7. С. 17–19.
11. Навроцкий А.Н. Диагностика и клинико-лабораторная характеристика острых вирусных гепатитов у работников медицинских профессий: Докл. на Юбил. научн.-практ. конф., посв. 75-летию кафедр инфекц. бол. взрослых и детей ОмГМА “Актуальные вопросы инфекционной патологии”. Омск, 2005. С. 20–21.
12. Наследникова Н.О. Иммунорегуляторные цитокины и хронизация вирусного гепатита С: клинико-иммунологические параллели // Клини. мед. 2005. Вып. 83. №9. С. 40–44.
13. Раков А.Л., Горбаков В.В. Неалкогольный стеатогепатит // Воен.-мед. журн. 2006. Т. 327. №7. С. 33–39.
14. Скляр Л.Ф., Никифорова Н.Д., Маркелова Е.В. Цитокиновый профиль при хроническом гепатите С // Клини. мед. 2005. Вып. 83. №10. С. 40–44.
15. Степанова Т.В., Тордия Н.Л., Абдуллаева Х.И. Эффективность комбинированной терапии у больных хроническим гепатитом С с нормальной и повышенной экзогенностью печени // Матер. X Рос. конф. “Гематология сегодня”, 28–30 марта 2005 г. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2005. Т. 15. №1 (Приложение №24). С. 7.
16. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: Руководство для врачей. М., 2002.
17. Чупрунова С.В. Клинико-иммунологические особенности токсикоза вирусного гепатита В средней степени тяжести на фоне лечения человеческим лейкоцитарным интерфероном: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 1990.
18. Эттингер О.А. Хронический гепатит С: состояние тиреоидного статуса на фоне лечения интерфероном- α : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
19. Ягода А.В., Гейвандова Н.И., Корой П.В. Способ прогнозирования результатов лечения больных хроническим вирусным гепатитом С препаратами интерферона- α : Пат. 2287825. МКИ7 GO1N 33/68. // Стavr. гос. мед. акад. №2005123600/15. Заявл. 25.07.05. Оpubл. 20.11.06.
20. Akpolat N., Yahsi S., Godekmerdan A. et al. Relationship between serum cytokine levels and histopathological changes of liver in patients with hepatitis B // Wld. J. Gastroenterol. 2005. V. 11(21). P. 3260–3263.
21. Akyuz F., Polat N., Kaymakoglu S. et al. Intrahepatic and peripheral T-cell responses in genotype 1b hepatitis C virus-infected patients with persistently normal and elevated aminotransferase levels // Wld. J. Gastroenterol. 2005. V. 11. N5. P. 7188–7191.
22. Amenomori M., Mori T., Fukuda Y. et al. Incidence and characteristics of thyroid dysfunction following interferon therapy in patients with chronic hepatitis C // Intern. Med. 1998. V. 37(3). P. 246–252.
23. Baron S., Tying S.K., Fleischmann Jr.W.R. et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications // J.A.M.A. 1991. V. 266 (10). P. 1375–1383.
24. Beckman D.B., Mathisen T.L., Harris K.E. et al. Hypersensitivity to IFN- α // Allergy. 2001. V. 56. N8. P. 806–807.
25. Bini E.J., Mehandru S. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study // Arch. Intern. Med. 2004. V. 164(21). P. 2371–2376.
26. Bonifazi F., Bonifazi F., de Vivo A., Rosti G. et al. Chronic myeloid leukemia and interferon- α : a study of complete cytogenetic responders // Blood. 2001. V. 98. N10. P. 3074–3081.

27. Carella C., Mazziotti G., Morisco F. et al. Long-term outcome of interferon-alpha-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. V. 86(5). P. 1925–1929.
28. Carella C., Mazziotti G., Amato G. et al. Interferon- α -Related Thyroid Dis-ease: Pathophysiological, Epidemiological, and Clinical Aspects // J. Clin. Endocrinol. Met. 2004. V. 89. N8. P. 3656–3661.
29. Ciampolillo A., Guastamacchia E., Amati L. et al. Modifications of the immune responsiveness in patients with autoimmune thyroiditis: evidence for a systemic immune alteration // Cur. Pharm. Des. 2003. N9. P. 1946–1950.
30. Dalgard O., Bjoro K., Hellum K. et al. Thyroid dysfunction during treatment of chronic hepatitis C with interferon α no association with either interferon dosage or efficacy of therapy // J. Intern. Med. 2002. V. 251. P. 400–406.
31. Deutsch M., Dourakis S., Manesis E.K. et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy // Hepa-tol. 1997. V. 26. P. 206.
32. di Cesare E., Previti M., Russo F. et al. Interferon-alpha therapy may induce insulin autoantibody development in patients with chronic viral hepatitis // Dig. Dis. Sci. 1996. V. 41 (8). P. 1672–1677.
33. Doi F., Kakizaki S., Takagi H. et al. Long-term outcome of interferon-alpha-induced autoimmune thyroid disorders in chronic hepatitis C // Liver Int. 2005. V. 25(2). P. 242–246.
34. Durelli L., Ferrero B., Oggero A. et al. Thyroid function and autoimmunity during interferon-1b treatment: a multicenter prospective study // J. Clin. En-docrinol. Metab. 2001. V. 86 (8). P. 3525–3532.
35. Eugène C., Tennenbaum R., Anciaux M.L. et al. Autoimmune dys-thyroidism induced by alpha interferon in two female patients with chronic non-A, non-B hepatitis // Gastroenterol. Clin. Biol. 1993. V. 17 (8–9). P. 594–597.
36. Fernandez-Soto L., Gonzales 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. V. 158. P. 1445–1448.
37. Gowans E.J. Distribution of markers of hepatitis C virus infection throughout the body // Semin. Liver. Dis. 2000. V. 20(1). P. 85–102.
38. Gutierrez G., Pereda A. Granulocyte colony stimulating factor for the treatment of interferon-induced neutropenia in patients with chronic hepatitis // J. Pediatr Gastroenterol Nutr. 2001. V. 32. N2. P. 225.
39. Hsieh M.C., Yu M.L., Chuang W.L. et al. Virologic factors related to interferon- α -induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C // Eur. J. Endocrin. 2000. V. 142. P. 431–437.
40. Huang M.J., Liaw Y.F. Clinical associations between thyroid and liver diseases // J. Gastroenterol. Hepatol. 1995. V. 10 (3). P. 344–350.
41. Imagawa A., Itoh N., Handfusa T. et al. Autoimmune endocrine disease induced by recombinant interferon-alpha therapy for chronic active type C hepa-titis // J. Clin. Endocrin. Met. 1995. V. 80. N3. P. 922–926.
42. Irving W.J., Smith S., Cater R. et al. Clinical pathways for patients with newly diagnosed hepatitis C – what actually happens // J. Viral Hepatitis. 2006. V. 13. N4. P. 264–271.
43. Jacobs E.L., Clare-Salzler M.J., Chopra I.J., Figlin R.A. Thyroid function abnormalities associated with the chronic outpatient administration of recombinant interleukin-2 and recombinant interferon- α // J. Immunother. 1991. N10. P. 448–455.
44. Kabbaj N., Guedira M.M., El Atmani H. et al. Thyroid disorders during interferon alpha therapy in 625 patients with chronic hepatitis C: a prospective cohort study // Ann. Endocrin. 2006. V. 67. P. 343.
45. Kalaycio M.E. Chronic myelogenous leukemia: the news you have and haven't heard // Cleve Clin. J. Med. 2001. V. 68. N11. P. 913, 917, 920–921, 925–956.
46. Koh L.K.H., Greenspan F.S., Yeo P.P.B. Interferon- α induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and review of the literature // Thyroid. 1997. V. 7. P. 891–896.
47. Lisker-Melman M., Di Bisceglie A.M., Usala S.J. et al. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alfa // Gastroenterol. 1992. V. 102. P. 2155–2160.
48. Lloyd A.R., Jagger E., Post J.J. et al. Host and viral factors in the immunopathogenesis of primary hepatitis C virus infection // Immunol. Cel. Biol. 2007. V. 85. P. 24–32.
49. Mandac J.C., Chaudhry S., Sherman K.E., Tomer Y. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: toward a new classification // Hepatol. 2006. V. 43. P. 661.
50. Marazuela M., Garcia-Buey L., Gonzalez-Fernandez B. et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon- α therapy// Clin. Endocrinol. 1996. V. 44. P. 635–642.
51. Martin J., Navas S., Quiroga J.A. et al. Effects of the ribavirin-interferon- α combination on cultured peripheral blood mononuclear cells from chronic hepatitis C patients // Cytokine. 1998. N10. P. 635–644.
52. Matsuda J., Saitoh N., Gotoh M. et al. High prevalence of anti-phospholipid antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with interferon-alpha // Am. J. Gastroenterol. 1995. V. 90(7). P. 1138–1141.
53. Mazziotti G., Sorvillo F., Naclerio C. et al. Type-1 response in peripheral CD4+ and CD8+ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis // Eur. J. Endocrin. 2003. V. 148. P. 383–388.
54. 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 // Endocrin. J. 1994. V. 41. P. 565–572.
55. Poupon R., Serfaty L. Prevention and treatment of hepatitis C // Bull. Acad. Nat. Med. 1996. V. 180. N6. P. 1279–1289.
56. Preziosi D., La Rosa L., Covini G. et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a // Eur. J. Endocrin. 1995. V. 132 (5). P. 587–593.
57. Prummel M.F., Laurberg P. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease // Thyroid. 2003. V. 13(6). P. 547–551.
58. Rönnblom L.E., Alm G.V., Oberg K. Autoimmune phenomena in patients with malignant carcinoma tumors during interferon-alpha treatment // Acta Oncol. 1991. V. 30 (4). P. 537–540.
59. Ridgway E.C., Tomer Y., McLachlan S.M. Update in thyroidology // J. Clin. Endocrinol. Met. 2007. V. 92(10). P. 3755–3761.

60. Roti E., Minelli R., Giuberti T. et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha // *Am. J. Med.* 1996. V. 101. P. 482–487.
61. Sacchi S., Kantarjian H., O'Brien S. et al. Immune-mediated and unusual complications during interferon alfa therapy in chronic myelogenous leukemia // *J. Clin. Oncol.* 1995. V. 13. P. 2401.
62. Spiegel M., Weber F., Kochs G. International Symposium Threat of Infection: Microbes of High Pathogenic Potential-Strategies for Detection, Control and Eradication, 25–28 July, 2004. Würzburg // *Nova Acta Leopoldina.* 2005. V. 92. N344. P. 189–197.
63. Terpos E., Terpos E., Palermos J., Viniou N. et al. Pamidronate increases markers of bone formation in patients with multiple myeloma in plateau phase under interferon- α treatment // *Calcif Tis. Int.* 2001. V. 68. N5. P. 285–290.
64. Tomer Y., Villanueva R. Hepatitis C and thyroid autoimmunity: is there a link? // *Am. J. Med.* 2004. V. 117. P. 60–66.
65. Tong M.J., Reddy K.R., Lee W.M. et al. Treatment of chronic hepatitis C with consensus interferon: a multicenter, randomized, controlled trial. Consensus Interferon Study Group // *Hepatology.* 1997. V. 26. P. 747.
66. Tran A., Quaranta J.F., Benzaken S. et al. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy // *Hepatology.* 1993. V. 18 (2). P. 253–257.
67. Tran H.A., Reeves G.E. The Spectrum of Autoimmune Thyroid Disease in the Short to Medium Term Following Interferon- α Therapy for Chronic Hepatitis C // *Int. J. Endocrinol.* 2009; ID 241786
68. Vial T., Descotes J. Immunemediated side-effects of cytokines in humans // *Toxicol.* 1995. V. 105 (1). P. 31–57.
69. Vial T., Choquet-Kastylevsky G., Liautard C., Descotes J. Endocrine and neurological adverse effects of the therapeutic interferons // *Toxicol.* 2000. V. 142 (3). P. 161–172.
70. Zorzitto J., Galligan C.L., Ueng J., Fish E.N. Characterization of the antiviral effects of interferon- α against a SARS-like coronavirus infection in vitro // *Cel. Res.* 2006. V. 16. N2. P. 220–229.