

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НАРУШЕНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

FUNCTIONAL DISORDERS OF THE THYROID GLAND IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

**N. Lubskaya
M. Nikonorova
I. Weizman
V. Granitov
O. Matros**

Summary. Surveyed 240 patients in two clinical groups: group I 120 — with CHC with functional defects of thyroid gland, II group (comparison) 120 — with CHC without evidence of thyroid lesions. The structure of the thyroid gland pathology, evaluated the clinical course of Tirupati against hepatitis C, the studied indicators of functional state of thyroid system in this group of patients. Revealed that hepatitis C virus affects the condition of the thyroid system, which proves the role of HCV as one of the etiological factors in the development of thyroid dysfunction.

Keywords: Chronic hepatitis C, extrahepatic manifestations, thyroid gland, hypothyroidism, euthyroidism, autoimmune thyroiditis.

Лубская Нина Сергеевна

Соискатель, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ; КГБУЗ «Городская поликлиника № 3 г. Барнаул»
ninulab@mail.ru

Никонова Марина Анатольевна

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ
ma.nikulina@mail.ru

Вейцман Инна Александровна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ
inna_veits@mail.ru

Гранитов Владимир Михайлович

К.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ
granit@agmu.ru

Матрос Ольга Ивановна

К.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ
olga-matros@yandex.ru

Аннотация. Обследовано 240 пациентов в двух клинических группах: I группа 120 — с ХГС с функциональным нарушением щитовидной железы, II группа (сравнения) 120 — с ХГС без признаков поражения щитовидной железы. Определена структура патологии щитовидной железы, оценено клиническое течение тиреопатий на фоне гепатита С, исследованы показатели функционального состояния тиреоидной системы у данной группы пациентов. Выявлено, что вирус гепатита С негативно влияет на состояние функции щитовидной железы, что доказывает роль HCV как одного из этиологических факторов в развитии дисфункции щитовидной железы.

Ключевые слова: Хронический гепатит С, внепеченочные проявления, щитовидная железа, гипотиреоз, эутиреоз, аутоиммунный тиреоидит.

Введение

Эндокринная патология по впервые выявленным случаям в Алтайском крае вдвое превышает показатели в РФ (2561,49 и 1062,1 соответственно, на 100 тыс. нас., 2012 год), из них более 40% приходится на патологию щитовидной железы. За последние годы уровень патологии щитовидной железы (ЩЖ) в крае вырос в 16,4 раза. В свою очередь, патология щитовидной железы (преимущественно функции) отражается на структуре и функциях печени. Наиболее распространенными являются нарушения белкового обмена, повышение уровня показателей печеночных проб (АЛТ, АСТ и билирубина). Антитела к ткани ЩЖ обнаруживаются у 20–42% пациентов хроническим гепатитом С (ХГС), при

хроническом гепатите В (ХГВ) у 5–10%. Одна из возможных причин — частичное совпадение вируса гепатита С с участками последовательности аминокислот антигенов ткани ЩЖ (Tran H. A., Reeves G. E., 2009). Большинство авторов признают роль вирусной инфекции как одного из этиологических факторов аутоиммунного тиреоидита (АИТ) [1, 2, 3]. С другой стороны, высказано мнение (В.В. Фадеев и соавт.) [4], что АИТ как самостоятельное заболевание не существует. Его исходом в 70% случаях является гипотиреоз.

Внепеченочные поражения могут протекать как клинически латентно, так и в виде ярких клинических синдромов или самостоятельных заболеваний, характеризующихся высокой частотой и своеобразием их спектра

Таблица 1. Уровень тиреоидных гормонов
(Table 1. The level of thyroid hormones)

Показатель (ед.изм.) / Indicator (unit)	Группа 1 n=120	Группа 2 n=120	Референсные значения / Reference values
ТТГ (мкМЕ/мл) / TSH (μ mE/ml)	2,10 \pm 1,42	0,72 \pm 0,12	0,2–3,2
ТЗобщ (нмоль/л) / T3 total (nmol/L)	2,43 \pm 1,27**	1,98 \pm 0,10	1,1–3,0
ТЗсв(нмоль/л) / T3cv (nmol/L)	6,86\pm0,23**	4,02 \pm 0,23	2,6–5,7
Т4общ (нмоль/л) / T4 total (nmol/L)	108,08 \pm 1,25*	83,2 \pm 3,61	53–158
Т4св (нмоль/л) / T4cv (nmol/L)	14,87 \pm 5,25	13,2 \pm 1,26	10–25
анти-ТПО (Ед/мл) / Anti-TPO (U/ml)	11,02 \pm 4,71**	7,4 \pm 3,18	до 15

** P<0,01, *P<0,05

[5]. По данным разных исследователей у больных с ХГС гипотиреоз встречается у 13% больных, а у 30% пациентов патология щитовидной железы выявляется в ходе противовирусной терапии (ПВТ) [6, 7, 8, 9]. Считают, что вирус гепатита С (HCV) может играть роль одного из этиологических факторов АИТ. Возможно, при хроническом течении HCV-инфекции нередки его латентные формы, проявляющиеся под влиянием интерферонотерапии [10, 11, 12]. В тоже время, изменения функциональной активности щитовидной железы вызывают сдвиги со стороны печени [13]. Так, были получены данные о том, что гипотиреоз может непосредственно влиять на структуру и функцию печени, приводить к развитию гепатомегалии, дискинезии желчевыводящих путей, холестатической желтухи, желчнокаменной болезни [14, 15].

Материалы и методы

В исследование включены 240 пациентов с ХГС (47,5% мужчин и 52,5% женщин в возрасте от 18 до 50 лет) инфекционного отделения КГБУЗ «Городская больница № 5» и КГБУЗ «Городская поликлиника № 3» (г. Барнаул). Из них 120 больных ХГС (49,1% мужчин и 50,9% женщин в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст 41,1 \pm 9,91 года), не получавших ПВТ, у которых впервые установлена патология ЩЖ (группа 1, основная), и 120 пациентов с ХГС (47,9% мужчин и 52% женщин в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст 38,8 \pm 9,75 года) без признаков поражения ЩЖ (группа 2, сравнения). Все пациенты прошли тщательное медицинское обследование: сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, стандартные лабораторные методы исследования. Кроме этого, было проведено исследование на определение уровня сывороточных гормонов — тиреотропного гормона (ТТГ), Т3 (общ. и св.), Т4(общ. и св.), а также антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО), УЗИ печени и ЩЖ. Все пациенты были осмотрены эндокринологом. Уровень гормонов определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Bio-Rad», модель 680 Ридер (США) с помощью наборов реагентов Тироид ИФА от «Алкор-Био». Для подтверждения диагноза ХГС использованы

следующие методы: ПЦР с определением РНК HCV (количественно, генотип), ИФА (наличие антител к core, NS3–5), биохимические показатели крови, эластометрии и/или пункционной биопсии печени (для определения уровня фиброза по шкале Metavir). Статистическую обработку результатов исследований выполняли с использованием параметрических методов с помощью программ MS Excel. Данные приведены в виде средних арифметических значений и ошибки средней ($M \pm m$). Для оценки достоверности различий сравниваемых средних (относительных величин) использовался критерий Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты исследования

В результате исследования у 120 больных ХГС (группа 1, основная), не получавших ПВТ, выявлены разнонаправленные изменения уровня йодтиронинов и морфометрические признаки дисфункции щитовидной железы. Клиническая картина у этих пациентов сопровождалась проявлениями астеновегетативного синдрома у 52,5% пациентов (слабость, снижение трудоспособности), в сочетании с диспепсическим синдромом у 50,8% (горечь во рту, тошнота, снижение аппетита), артралгическим у 5% и повышением температуры тела у 1,6% пациентов (не выше 38°C). Среднее содержание гормонов в сыворотке крови больных показано в таблице 1.

У 34,6% пациентов показатели уровня тиреоидных гормонов были ниже или выше референтных значений, из них у 6,6% пациентов, показатель уровня Т3 общ. был понижен; ТЗобщ и Т4 были повышены (12,3% и 1,6% пациентов соответственно), у 15,8% пациентов свободная фракция тироксина снижена, у 14,1% наблюдали увеличение уровня ТТГ, а у 20,8% пациентов его снижение. анти-ТПО выявлены у 30% пациентов 1 группы. Уровень тиреотропного гормона (табл. 1) превышал значения, полученные в группе сравнения в 2 раза, содержание общего тироксина и общего трийодтиронина достоверно превышало аналогичные показатели в 2 и 1,5 раза, соответственно. Следует отметить, что все выше указанные

Таблица 2. Гормональный статус дисфункции щитовидной железы у пациентов с ХГС
(Table 2. Hormonal status of thyroid dysfunction in patients with CHC (n=120))

Тиреоидный статус/ Thyroid status	ТТГ (мкМЕ/ мл)/TSH (μ mE/ml)	ТЗобщ (нмоль/л)/ T3 total (nmol/L)	ТЗсв (нмоль/л)/ T3cv (nmol/L)	Т4общ (нмоль/л)/T4 total (nmol/L)	Т4св (нмоль/л)/ T4cv (nmol/L)	анти-ТПО (Ед/мл)/ Anti-ТПО (U/ml)
Субклинический гипотиреоз/ Subclinical hypothyrosis	3,70 \pm 1,64	2,30 \pm 1,32	5,9 \pm 0,17	116,29 \pm 5,18	13,37 \pm 5,31	10,69 \pm 3,66
АИТ в стадии субклинического гипотиреоза / AIT in a stage of subclinical hypothyroidis	3,59 \pm 0,43	2,0 \pm 0,18	6,2 \pm 0,14	110,85 \pm 6,68	12,54 \pm 3,75	16,33 \pm 3,12
АИТ / AIT	2,15 \pm 1,56	1,85 \pm 0,67	5,9 \pm 0,13	103,11 \pm 3,70	13,56 \pm 4,66	16,19 \pm 5,17
Синдром тиреотоксикоза / Syndrome thyrotoxicosis	0,01 \pm 0,01	5,1 \pm 0,01	7,2 \pm 0,01	131,0 \pm 0,01	28,0 \pm 0,01	13,2 \pm 0,01
Эутиреоз / Euthyroidism	2,02 \pm 0,78	2,50 \pm 1,03	2,4 \pm 1,3	104,34 \pm 2,08	15,98 \pm 4,04	11,02 \pm 4,71

Примечание: референтные значения: ТТГ- 0,2–3,2 мк МЕ/мл, ТЗобщ — 1,1–3,0 пмоль/л, ТЗсв — 2,6–5,7 нмоль/л, Т4общ — 53–158 нмоль/л, Т4св — 10–25 нмоль/л, анти-ТПО менее 15 Ед/мл.

параметры, находились в пределах физиологической нормы. При оценке тиреоидного статуса показатель ТЗсв был повышен у 45% пациентов 1 группы и достоверно превышал показатель группы сравнения в 1,5 раза.

У пациентов основной группы клинические проявления дисфункции щитовидной железы протекали в виде — субклинического гипотиреоза у 26,6% пациентов, аутоиммунного тиреоидита с субклиническим гипотиреозом у 18,3% больных, аутоиммунного тиреоидита — у 5% и с синдромом тиреотоксикоза лишь у 1 (0,83%) пациентки.

Функциональное нарушение щитовидной железы у пациентов 1 группы в основном проявлялось в виде тенденции к увеличению гормонов ТТГ, ТЗсв, Т4св, анти-ТПО (таблица 2).

По результатам УЗИ щитовидной железы у пациентов 1 группы получены следующие данные: диффузные изменения в структуре щитовидной железы у 42,5% обследованных, узлы щитовидной железы у 26,6%, кисты щитовидной железы у 13,3%. У пациентов с признаками эутиреоза узлы выявлены у 21,6% больных, при АИТ с гипотиреозом признаки фиброза установлены у 9,1% и узлы у 3,3% пациентов со сниженной экзогенностью ткани щитовидной железы. У пациентов с признаками субклинического гипотиреоза узлы выявлены у 6,6% и кисты у 4,1% пациентов.

Обсуждение и заключение

Наличие признаков субклинически протекающего гипотиреоза у 44,9% пациентов на фоне ХГС, с лабора-

торным (изолированным) повышением уровня ТТГ, можно связать с нарушением белково-синтетической функции печени и, соответственно, снижением транспорта и секреции тиреоидных гормонов. Уровни ТТГ и Т4св у 49,1% оставались в пределах нормы, что характерно для эутиреоза, однако в ряде случаев зафиксировано повышение Т4св, что вероятно связано с деструкцией ткани щитовидной железы на фоне аутоагрессии. Повышение концентрации анти-ТПО у больных с ХГС при нормальных значениях ТЗобщ, Т4общ и ТТГ, рассмотрено как носительство анти-ТПО с запуском аутоиммунной воспалительной реакции в ЩЖ, возможно, обусловленной HCV-инфекцией. Признаки АИТ по УЗИ в виде повышенной гипоэхогенности указывают на дальнейшее формирование фиброза и развитие узловых образований.

Функциональное нарушение щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С проявлялись в виде аутоиммунного тиреоидита с гипофункцией с явлениями субклинического гипотиреоза. Повышение уровня ТЗобщ и Т4общ и тенденция к снижению уровня ТТГ на фоне носительства анти-ТПО (у 30% пациентов), вероятно связано с манифестацией АИТ и проявлялось деструкцией ткани щитовидной железы и выбросом в кровь уже синтезированных гормонов.

Таким образом, тщательное обследование тиреоидного статуса, включая ТТГ, Т4 св и анти-ТПО у пациентов с ХГС позволяет своевременно выявить лиц с имеющейся дисфункцией щитовидной железы и в дальнейшем определить выбор противовирусной терапии, безопасной для данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции // Рос.мед. журнал. — 2001. — № 2. — С. 13–18.
2. Панько С.С., Калинин А.Л., Лекторов В.Н. и др. Аутоантитела к антигенам щитовидной железы при хронических гепатитах и циррозах печени различной этиологии // Достижения медицинской науки Беларуси. — 2000. — Вып. 4. — С. 49
3. Shen Y, Wang XL, Xie JP, Shao JG, Lu YH, Zhang S, Qin G. Thyroid Disturbance in Patients with Chronic Hepatitis C Infection: A Systematic Review and Meta-analysis // J Gastrointest Liver Dis. 2016 Jun;25(2):227–34. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.chc. Review. PMID: 27308655.
4. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А. Аутоиммунный тиреодит, первый шаг к консенсусу // Проблемы эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 4. — С. 7–14.
5. Younossi Z, Park H, Henry L, Adeyemi A, Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. Gastroenterology. 2016 Jun;150(7):1599–608. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.039.
6. Галян Е.В., Кравец Е.Б., Латыпова В.Н., Дамдиндорж Д. Структурно-функциональные особенности щитовидной железы у пациентов с хроническими гепатитами В и С. // Бюллетень сибирской медицины. 2009. № 2. С. 96–100.
7. Agnello V, de Rosa F. G. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues // J. Hepatol. — 2004. — № 40. — P. 341–352.
8. Соринсон С.Н., Антонова Т.В., Лобзин Ю.В., Сологуб Т.В. и соавт. // Синдром эутиреоидной патологии // Проблемы эндокринологии. 2011. Т. 47, № 6. С. 34–36.
9. Vezali E, Elefsiniotis I, Mihas C, Konstantinou E, Saroglou G. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C: virus- or therapy-related? J Gastroenterol Hepatol. 2009; 24(6):1024–9.
10. Никитин И.Г. Поражения щитовидной железы на фоне противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов. // Лечебное дело. 2007. № 1. С. 69–74.
11. Боброва И.А. Морфологическая оценка состояния щитовидной железы больных с хроническим гепатитом С при развитии интерферон индуцированных тиреопатий. // Современная гастроэнтерология. 2013. № 1 (69). С. 016–021.
12. Andrade LJ, Atta AM, D'Almeida Junior A, Parana R. Thyroid dysfunction in hepatitis C individuals treated with interferon-alpha and ribavirin — a review.//Braz J Infect Dis. 2008 Apr;12(2):144–8. Review. PubMed PMID: 18641852.
13. Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз. Русский мед. Журнал. 2007, 15 (1), с. 1–4.
14. Доскина Е.В. Гипотиреоз у пожилых больных. Русский мед.журнал. 2007, 27, с. 2103–2105.
15. Фадеев В.В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза у взрослых. Пробл. эндокринолог. 2004, 2, с. 47–53.

© Лубская Нина Сергеевна (ninula6@mail.ru),

Никонорова Марина Анатольевна (ma.nikulina@mail.ru), Вейцман Инна Александровна (inna_veits@mail.ru),

Гранитов Владимир Михайлович (granit@agmu.ru), Матрос Ольга Ивановна (olga-matros@yandex.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Алтайский государственный медицинский университет