

УДК 616.441-002:616.36-002.2

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

¹ Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

² Городская поликлиника №3, г. Барнаул

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, г. Москва

Никонорова М.А.¹, Лубская Н.С.², Волчкова Е.В.³, Матрос О.И.¹

Хронические вирусные гепатиты – одна из актуальнейших проблем здравоохранения. В то же время аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – одно из самых распространенных заболеваний в эндокринной практике. По данным разных исследователей, у больных с ХГС частота выявления антитиреоидных антител колеблется от 2,5 до 42,3%. Цель настоящего исследования – сравнительная оценка функционального состояния щитовидной железы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и без него. Проведено проспективное, динамическое, клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 76 пациентов в трех клинических группах: I группа – с аутоиммунным тиреоидитом, II группа – с аутоиммунным тиреоидитом в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С, III группа – с хроническим вирусным гепатитом С. Определена структура патологии щитовидной железы, оценено клиническое течение аутоиммунных тиреопатий на фоне гепатита С, исследованы показатели функционального состояния тиреоидной системы у данной группы пациентов. Выявлено, что вирус гепатита С негативно влияет на состояние тиреоидной системы, что доказывает роль HCV как одного из этиологических факторов в развитии аутоиммунного тиреоидита.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, щитовидная железа, аутоиммунный тиреоидит.

Chronic viral hepatitis – is one of the most pressing health problems. In the meantime, autoimmune thyroiditis (AIT) is one of the most common diseases in endocrine practice. According to different researchers, in patients with HCV antithyroid antibodies detection frequency ranges from 2,5 to 42,3%. The purpose of this study is a comparative evaluation of thyroid functional status in patients with chronic viral hepatitis C in combination with autoimmune thyroiditis. There was held a prospective, dynamic, clinical, laboratory and instrumental examination of 76 patients in three clinical groups: I group with autoimmune thyroiditis, group II with autoimmune thyroiditis in combination with chronic viral hepatitis C, III group with chronic viral hepatitis C. There was defined the structure of thyroid gland pathologies, evaluated the clinical course of autoimmune hepatitis C on the background of thyroiditis, investigated the performance of the functional condition of the thyroid system in this group of patients. It was found that hepatitis C virus affects thyroid status system that proves the role of HCV as a causative factor in the development of autoimmune thyroiditis.

Key words: chronic viral hepatitis, thyroid gland, autoimmune thyroiditis.

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) – одна из актуальнейших проблем здравоохранения. По распространенности хронический гепатит С (ХГС) занимает третье место среди всех инфекционных заболеваний [1, 2]. В патогенезе поражения органов при HCV-инфекции обсуждается прямой цитопатический эффект вируса и вызываемые им иммунологические реакции, обуславливающие поражение печени, а также репликация вируса вне печени – в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Вирусные гепатиты не ограничиваются поражением печени и представляют собой системное заболевание, протекающее с закономерным развитием внепеченочных проявлений [5, 6, 9, 10, 11]. Внепеченочные поражения могут протекать как клинически латентно, так и в виде ярких клинических синдромов или самостоятельных заболеваний, характеризующихся высокой частотой и своеобразием их спектра. Несмотря на разноречивость данных литературы,

касающихся изучения связи между HCV-инфекцией и аутоиммунным тиреоидитом, преобладает мнение, что HCV может играть роль одного из этиологических факторов этого заболевания и что при ХГС нередки его латентные формы, проявляющиеся под влиянием ИФН-α. Частота развития признаков аутоиммунного тиреоидита (АИТ) колеблется в различных исследованиях от 2,5% до 42% [5]. Хронические вирусные заболевания печени часто приводят к развитию дисфункции щитовидной железы (ЩЖ), в частности, повышению уровня тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ) и тироксина (Т4) сыворотки крови; снижению уровня трийодтиронина (Т3) за счет уменьшения его секреции, дейодирования и усвоения гепатоцитами Т4; повышения уровня реверсивного Т3. Уровень тироксина также может снижаться из-за неполноценной продукции ТСГ или за счет снижения связывания Т4 на периферии [12].

Тиреоидная дисфункция у больных ХГС проявляется в большинстве случаев гипотиреоза и встречается в 3,5-7% случаев, по данным ряда авторов [13]. У гораздо большей части обследуемых (31-42,5%) выявляются диагностические значимые уровни антитиреоидных антител (антимикросомальных, антипероксидазных, антител к тиреоглобулину) [14, 15]. Механизмы развития вышеуказанных осложнений при гепатите С недостаточно ясны. Существуют различные предположения. По некоторым данным, вирус гепатита С непосредственно поражает такие органы, как слюнные железы, поджелудочная и щитовидная железа [16], а по другим данным, вирус запускает аутоиммунные процессы поражения тканей и органов [17]. Вирус гепатита С, локализуясь в тиреоидной ткани, вероятно, напрямую может вызвать ее поражение [18, 19, 20]. С другой стороны, возможно, аутоиммунные реакции обусловлены такой особенностью вируса, как способность к мимикрии некоторых компонентов тиреоидной ткани [19, 21]. В целом все авторы указывают на наличие повышенных титров антитиреоидных антител, включающих антитела к тиреоглобулину, пероксидазе, тиреотропиновым рецепторам, антимикросомальные антитела [22, 23, 24]. Единого прогностического параметра поражения щитовидной железы не выработано. Этот вопрос требует дальнейшего изучения, поскольку данный критерий очень важен.

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка функционального состояния щитовидной железы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и без него.

Материалы и методы

В исследование включены 76 пациентов, которые были разделены на три клинические группы: I группа с аутоиммунным тиреоидитом (21), из них 9 мужчин и 12 женщин, средний возраст составил $49,0 \pm 6,0$ года; II группа – 28 человек (12 мужчин и 16 женщин) с АИТ в сочетании с ХГС, средний возраст – $36,70 \pm 2,35$ года; III группа – 27 пациентов (12 мужчин и 15 женщин) с ХГС, средний возраст $37,10 \pm 7,91$ года.

Все пациенты прошли тщательное медицинское обследование (сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, стандартные лабораторные методы исследования). Всем больным было проведено исследование на определение уровня сывороточных гормонов – ТТГ, Т3, Т4, а также антител к тиреопероксидазе (анти-ТПО) и УЗИ печени и щитовидной железы. Все пациенты осмотрены эндокринологом. Уровень гормонов определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Bio-Rad», модель 680 Ридер (США) с помощью наборов реагентов ТироидИФА от «АлкорБио». Диагноз ХГС под-

твержден: методом ПЦР с определением РНК HCV (количественно, генотип), ИФА (наличие антител к core, NS 3-5), биохимических показателей крови, уровень фиброза по шкале Metavir (эластография и/или пункционной биопсии печени).

До заболевания вирусным гепатитом у пациентов тиреоидной патологии не установлено. Специфической терапии по поводу вирусного гепатита пациенты не получали. Статистическую обработку результатов исследований выполняли с использованием параметрических методов на ПК с помощью программ Microsoft Excel, Statistica 6.0 for Windows. 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 и обсуждение

Клинические проявления у пациентов I группы (АИТ) проявлялись в виде астеновегетативного – 38,0% (слабость, снижение работоспособности) диспептического – 14,2% (тошнота, изжога, горечь во рту, снижение аппетита), кардиального – 24,0% (учащенное сердцебиение), дерматологического – 19,0% (сухость кожи, повышенная потливость) и гипертермического – 4,7% синдромов. У больных II группы (АИТ с ХГС), кроме астеновегетативного (53,5%), диспептического (28,5%), дерматологического (10,7%) синдромов, имел место артралгический синдром (7,1%). У пациентов III группы (ХГС) проявлялись наличием астеновегетативного (48,1%) синдрома, в сочетании с диспептическим (33,3%) и артралгическим (14,8%) синдромами и у 3,7% больных наличием субфебрильной температуры тела.

По данным биохимического исследования крови, у больных выявлены умеренные признаки цитолитического и диспротеинемического синдромов. В частности, повышение активности АлАТ в три раза ($129,16 \pm 58,48$ Ед/л) и АсАТ в два раза ($97,6 \pm 40,16$ Ед/л), относительное снижение альбуминов у 42,8% пациентов и увеличение γ -глобулинов у 46,4% ($34,2 \pm 4,2$ г/л). Повышение активности АлАТ и АсАТ наблюдалось у 98,3% больных, ГГТФ – у 53,3%, ЩФ – у 15,0%, тимоловой пробы – у 9,1%. У пациентов I группы изменений в биохимическом анализе крови не выявлено (табл. 1).

У пациентов I группы уровни T_3 ($2,29 \pm 1,30$ нмоль/л), T_4 ($112,7 \pm 6,60$ нмоль/л), ТТГ ($1,98 \pm 1,04$ мЕд/л) находились в пределах нормальных значений, а уровень АтТПО ($13,82 \pm 2,76$ МЕ/мл) незначительно превышал референсные значения (табл. 2). У пациентов II группы уровни T_3 ($2,28 \pm 1,57$ нмоль/л), T_4 ($110,67 \pm 3,09$ нмоль/л), ТТГ ($1,84 \pm 1,43$ мЕд/л) также находились в пределах

нормальных значений. Повышенные значения уровня АТГПО выявлены у 18 (64,2%) больных II группы и в среднем составили $16,03 \pm 1,66$ МЕ/мл, что достоверно ($p = 0,006$) выше значений у пациентов I группы. Проведенные исследования выявили повышение уровня АТГПО у 17 (62,9%) пациентов III группы, в среднем оно составило $15,90 \pm 2,43$ МЕ/мл ($p = 0,03$), что также достовер-

но выше, чем у больных I группы. Повышение АТГПО у больных с микст-патологией при нормальных значениях T_3 ($2,34 \pm 1,51$ нмоль/л), T_4 ($100,66 \pm 4,91$ нмоль/л) и ТТГ ($2,31 \pm 1,84$ мЕд/л), возможно, обусловлено аутоиммунным процессом в ЩЖ, этиологическим фактором которого может являться HCV-инфекция.

Таблица 1

Результаты биохимического анализа крови в группах исследования

Показатель (ед. изм.)	I группа n=21	II группа n=28	III группа n=27	Норма
Билирубин общий (мкмоль/л)	$15,05 \pm 3,18$	$18,54 \pm 4,35$	$16,11 \pm 4,28$	8,55-20,52
Билирубин прямой (мкмоль/л)	$4,2 \pm 1,26$	$4,97 \pm 1,64$	$4,21 \pm 1,29$	1-5,1
Билирубин непрямой (мкмоль/л)	$11,24 \pm 2,46$	$11,47 \pm 3,66$	$12,94 \pm 2,43$	15,4
АЛАТ (Ед/л)	$30,12 \pm 5,18$	$129,16 \pm 58,48$	$102,4 \pm 16,1$	0-40
АСАТ (Ед/л)	$30,5 \pm 4,12$	$97,6 \pm 40,16$	$81,8 \pm 41,04$	0-40
ГГТФ (Ед/л)	$40,10 \pm 5,12$	$63,29 \pm 15,06$	$59,5 \pm 25,9$	11-63
ЩФ (Ед/л)	$130,11 \pm 26,17$	$191,37 \pm 64,22$	$152 \pm 48,12$	0-350
ПТИ (%)	$96,78 \pm 5,12$	$96,8 \pm 5,14$	$96,24 \pm 5,30$	80-100
Альбумин (г/л)	$38,09 \pm 6,13$	$30,75 \pm 0,5$	$38,07 \pm 7,33$	30-55
Глобулины (г/л)	$24,14 \pm 6,14$	$35,78 \pm 6,23$	$31,2 \pm 2,21$	17-35

Таблица 2

Уровни тиреоидных гормонов и АТГПО

Показатель (ед. изм.)	I группа n=21	II группа n=28	III группа n=27	Норма
ТТГ (мкМЕ/мл)	$1,98 \pm 1,04$	$1,84 \pm 1,43$	$2,31 \pm 1,84$	0,2-3,2
ТЗобщ (нмоль/л)	$2,29 \pm 1,30$	$2,28 \pm 1,57$	$2,34 \pm 1,51$	1,1-3,0
Т4общ (нмоль/л)	$112,69 \pm 6,60$	$110,67 \pm 3,09$	$100,66 \pm 4,91$	53-158
Т4св (нмоль/л)	$14,07 \pm 5,39$	$15,68 \pm 5,93$	$14,27 \pm 5,66$	10-25
АТ-ТПО (Ед/мл)	$13,82 \pm 2,76$	$16,03 \pm 1,66$ $p=0,006^{**}$	$15,90 \pm 2,43$ $p=0,03^{**}$	До 15

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$

У 7 (33,3%) пациентов I группы отмечалось незначительное повышение ТТГ и снижение ТЗобщ. Во II группе у 11 (39,2%) пациентов повышение ТТГ, снижение ТЗобщ, у 5 пациентов – Т4св. и для 8 (29,6%) пациентов с ХГС повы-

шение ТТГ, снижение ТЗобщ и у 2 пациентов – Т4св.

По результатам исследования видно, что у пациентов II группы наблюдается достоверное снижение уровня трийодтиронина (табл. 3).

Таблица 3

Уровни гормонов щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) в сочетании с хроническим вирусным гепатитом С

Показатель (ед. изм.)	АИТ n=7	АИТ и ХГС n=11	ХГС n=8	Нормативный показатель
ТТГ (мкМЕ/мл)	$3,91 \pm 0,46$	$5,00 \pm 1,26^{***}$	$4,45 \pm 0,44^{***}$	0,2-3,2
ТЗобщ (нмоль/л)	$1,09 \pm 1,01$	$0,93 \pm 0,04^*$	$0,96 \pm 0,50$	1,1-3,0
Т4общ (нмоль/л)	$105,22 \pm 7,75$	$117,38 \pm 9,72$	$110,07 \pm 4,71$	53-158
Т4св (нмоль/л)	$14,06 \pm 0,23$	$9,04 \pm 0,43^*$	$10,25 \pm 0,76$	10-25

Примечания: * $p < 0,05$; ** $p < 0,02$; *** $p < 0,01$

Функциональная активность щитовидной железы в основном зависит от уровня тиреотропного (ТТГ) гормона гипофиза в крови. Секретция ТТГ регулируется по принципу «длинной цепи» обратной связи и определяется прежде всего уровнем тиреоидных гормонов. Трийодтиронин (Т3) является главным регулятором секреции ТТГ на гипофизарном уровне. При обследовании значения тиреотропного гормона наиболее повышены показатели у пациентов II и III групп и были достоверно выше ($p < 0,01$), чем в I группе больных, что свидетельствует об активации тиреотропной функции гипофиза на фоне ХГС. Нарушение гепатотропной функции при гепатите приводило параллельно к снижению функции щитовидной железы (Т3общ, Т4св).

Тироксин (Т4) является основным гормоном, своего рода источником или прогормоном трийодтиронина, секретируемым щитовидной железой, отмечено его достоверное снижение только во II группе пациентов ($p < 0,05$). Уровень Т3 снижен также у пациентов II группы ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов с ХГС, протекающим на фоне АИТ, выявлена гипофункция щитовидной железы и повышение уровня тиреотропного гормона, что свидетельствует об активации тиреотропной функции гипофиза. Сопутствующее этому уменьшение уровня тиреоидных гормонов позволяет диагностировать субклинический гипотиреоз в исследуемой группе больных. При субклиническом гипотиреозе наличие АтТПО может отразиться на решении о начале заместительной терапии, поскольку носительство АтТПО является фактором риска прогрессирования субклинического гипотиреоза до явного.

По результатам УЗИ ЩЖ у всех пациентов I группы выявлена неоднородная эхогенность, из них у 16 (76,1%) пациентов – с очагами фиброза, у 5 (23,8%) – с очагами фиброза и узловыми включениями. У пациентов II группы на фоне неоднородной эхогенности у 12 (42,8%) выявлены очаги фиброза, у 11 (39,2%) – очаги фиброза и узловые включения. В III группе диффузно-неоднородные изменения отмечались у 9 (33,3%), узловые включения, кисты у 8 (29,6%) больных.

Выводы

1. Достоверное повышение уровня АтТПО у пациентов с АИТ в сочетании с ХГС может быть обусловлено наличием аутоиммунного воспалительного процесса в щитовидной железе, протекающего на фоне умеренной активности гепатита, этиологическим фактором которого является HCV-инфекция.

2. Сочетанное течение ХГС утяжеляет течение АИТ.

3. Аутоиммунный тиреоидит на фоне вирусного гепатита достоверно чаще протекает с субклиническим гипотиреозом.

Список литературы

1. Балаян М.С., Михайлов М.И., Ивашкин В.Т. Вирусные гепатиты. В кн.: Энциклопедический словарь. М.: Амипресс; 2007.
2. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. Москва; 2017. Режим доступа: http://iaa-rf.ru/upload/pdf/ilovepdf_com.pdf.
3. Лобзин Ю.В. и др. Роль печени в патогенезе гормональных изменений у женщин. В кн.: Материалы Юбилейной научно-практической конференции. М.; 2010: 48-49.
4. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления гепатита хронической HCV-инфекции. Российский медицинский журнал. 2001; 2: 1318.
5. Мухин Н.А. Избранные лекции по внутренним болезням. М.: Литера; 2006.
6. Mayo M.J. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. Am J Sci. 2002; 325(3): 135-148.
7. Agnello V., De Rosa F.G. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. J Hepatol. 2004; 40: 341-352.
8. Galossi A., Guarisco R., Bellis L., Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. J Gastrointest Liver Dis. 2007; 16 (1):65-73.
9. Рахметова В.С. Патология щитовидной железы больных с хроническими вирусными заболеваниями печени. Клиническая медицина Казахстана. 2007; 2:48.
10. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. Q J Med. 2002; 95(9): 559-569.
11. 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; 150(7): 1599-1608.
12. Sheridan P., Huang M.J., Liaw Y.F. Immune responses in hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2006; 24(suppl 2): 20-25.
13. Cassani F., Nishiova M., Fernandez-Soto L. et al. Патофизиология органов пищеварения. М.; СПб.: Бином-Невский диалект; 2007.
14. Балаболкин А.Б. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии. Проблемы эндокринологии. 2005; 47(7): 7-8.
15. Himoto T., Masaki T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. Clin Dev Immunol. 2012; 871401.
16. Ko H.M., Hernandez-Prera J.C., Zhu H., Dikman S.H., Sidhu H.K., Ward S.C., Thung S.N. Morphologic features of extrahepatic

manifestations of hepatitis C virus infection. Clin Dev Immunol. 2012; 2012:740138.

17. Болотская Л.А., Маркова Т.П. Клинико-иммунологическая характеристика больных с аутоиммунным тиреоидитом. В кн.: Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. М.; 2008: 334.

18. Hadziyannis S.J. Патофизиология желез внутренней секреции. Прага: Авиценум; 2000.

19. Маркова А.С. и соавт. Печень и гормоны. Ижевск; 2002.

20. Akeno N., Blackard J.T., Tomer Y. HCV E2 protein binds directly to thyroid cells and induces IL-8 production: a new mechanism for HCV induced thyroid autoimmunity. J Autoimmun. 2008; 31(4):339-344.

21. Александрович Г.А., Морозова Н.Н., Янакова Е.Ф. Аутоиммунный тиреоидит – клинические проявления и лечение. В кн.: Актуальные вопросы клинической медицины. Ставрополь; 2004: 81-82.

22. Antonelli A., Ferri C., Pampana A. et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. American Journal of Medicine. 2004; 117(1):10-13.

23. Ganne-Carrie N., Medini A., Coderc E. et al. Latent autoimmune thyroiditis in untreated patients with HCV chronic hepatitis: a case-control study. Journal of Autoimmunity. 2000; 14(2):189-193.

24. 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): 206-210.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Никонорова Марина Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 268342.

E-mail: ma.nikulina@mail.ru

Информация об авторах

Лубская Нина Сергеевна, врач-инфекционист Городской поликлиники №3, г. Барнаул.

656031, г. Барнаул, ул. Молодёжная, 35.

Тел.: (3852) 624579.

E-mail: gp3@barnaul.zdravalt.ru

Волчкова Елена Васильевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, г. Москва.

119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4.

Тел.: (499) 2480553.

E-mail: rektorat@mma.ru

Матрос Ольга Ивановна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 268342.

E-mail: olga-matros@yandex.ru