

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Лубская Нина Сергеевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО  
ГЕПАТИТА С И ФАКТОРЫ МАКРООРГАНИЗМА В  
ПРОГНОЗИРОВАНИИ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Никонорова Марина Анатольевна

Барнаул – 2019

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ. ....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. ....	12
1.1 Клинико-патогенетическая характеристика хронического гепатита С. ....	12
1.2 Вирус-ассоциированные проявления дисфункции щитовидной железы при хроническом гепатите С. ....	16
1.3 Связь между функционированием щитовидной железы и печени. ....	22
1.4 Влияние интерферонсодержащей терапии хронического гепатита С на развитие дисфункции щитовидной железы. ....	24
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....	29
2.1 Общая характеристика исследования. ....	29
2.2 Методы исследования. ....	33
2.2.1 Лабораторные методы исследования. ....	35
2.2.2 Инструментальные методы исследования. ....	36
2.3 Статистическая обработка результатов. ....	38
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ....	41
3.1 Клинико-эпидемиологическая, лабораторная и морфологическая характеристика хронического гепатита С. ....	41
3.2 Клинико-лабораторные показатели хронического гепатита С в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания с учетом наличия дисфункции щитовидной железы. ....	53
3.3 Морфологические признаки хронического гепатита С. ....	74
ГЛАВА 4 ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С. ....	82
4.1 Алгоритм разработки прогностической шкалы. ....	82
4.2 Определение числовых значений степени вероятности развития дисфункции щитовидной железы при хроническом гепатите С. ....	101

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ....	104
ВЫВОДЫ. ....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. ....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. ....	116
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. ....	135

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность избранной темы

В мире с хроническим гепатитом С (ХГС) зарегистрирован 71 миллион инфицированных, у значительного числа из них развивается цирроз или рак печени, в исходе которых ежегодно умирает 399 000 человек [7]. Известно, что при хронической HCV-инфекции преимущественно поражается печень, однако у 40–45 % пациентов заболевание манифестирует с внепеченочными проявлениями, которые в ряде случаев определяют прогноз заболевания [11, 55, 61]. Доказано влияние вируса гепатита С (HCV) на функциональное состояние щитовидной железы [153], реализующееся в виде различных форм ее дисфункции, выявляемых у 7–12 % пациентов ХГС и описанных в виде гипотиреоза, гипертиреоза, тиреоидита Хашимото, а также наличия антител к тиреоглобулину [57]. Есть доказательства роли HCV как одного из этиологических факторов в развитии аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и что при ХГС нередки его латентные формы, манифестирующие под влиянием терапии интерферонами  $\alpha$  (ИФН) [9, 37, 78]. При этом ряд авторов считают, что поражение щитовидной железы не связано с вирусом гепатита С [104], другие констатируют, что HCV-инфекция активирует скрыто протекающие заболевания щитовидной железы [118, 154], а третьи полагают, что, реплицируясь в тканях щитовидной железы, вирус оказывает прямое цитотоксическое действие [132]. Развитие признаков аутоиммунного тиреоидита под влиянием ИФН- $\alpha$  (широко применявшегося ранее в лечении хронического гепатита С – до сих пор применяемого в лечении ХГС в РФ) описано в разных исследованиях – от 2,5 % до 42 % [68, 93]. Более того, наличие аутоиммунного тиреоидита с компенсированной функцией щитовидной железы рассматривается в качестве основного фактора риска развития её дисфункции на фоне терапии ИФН- $\alpha$  [93, 103, 147, 152].

Печень играет важную роль в процессах метаболизма, транспорта, хранения и экскреции тиреоидных гормонов. Последние в ней дейодируются, дезаминируются и декарбоксилируются, подвергаются конъюгации с

глюкуроновой и серной кислотами [1, 147]. При этом гормоны щитовидной железы регулируют белково-синтетическую функцию печени, затрагивающую биосинтез белков – транспортеров йодтиронинов. В связи с нарушением при хроническом гепатите С белково-синтетической функции печени, несомненно, может страдать и транспорт тиреоидных гормонов [46]. Нельзя обойти вниманием и факт сопряженности ряда биохимических показателей (таких как билирубин, АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -глобулины) с более высокими значениями аутоантител к тиреоглобулину [90, 134]. Более того, у больных ХГС с высокой репликативной активностью, с генотипом 1b и 3a и выраженной степенью фиброза отмечено более высокое содержание антител к тиреоглобулину, особенно у женщин [31, 33].

### **Степень разработанности темы диссертации**

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о вовлечении щитовидной железы в патологический процесс при хроническом гепатите С с вероятностью от 2,5 % до 42 %. Более того, изменение метаболических процессов в клетках различных органов и тканей, наблюдаемое при дисфункции щитовидной железы, может вносить существенный вклад в клиническое течение хронического гепатита С. При этом проблема ранней диагностики дисфункции щитовидной железы у больных ХГС, зачастую определяющая терапевтическую тактику, до настоящего времени остается нерешенной, что и явилось основанием для данного научного исследования. Ряд работ, однозначно, демонстрирует зависимость клинического течения ХГС от пола и возраста пациентов, длительности заболевания и генотипа вируса [31, 77]. Показано, что у женщин более высокий процент антитиреоидных антител, чем у мужчин, который увеличивается с возрастом [135], в нашей работе были учтены и эти параметры.

Также необходимо учитывать, что оценка тиреоидного статуса при хроническом гепатите С важна, с одной стороны, для ранней диагностики дисфункции щитовидной железы и своевременной коррекции данного состояния, а с другой – для выявления групп риска при назначении этиотропной терапии,

особенно при выборе интерферонотерапии [85], поскольку, кроме усиления выработки антител к щитовидной железе, препараты ИФН- $\alpha$  имеют и прямой угнетающий эффект на синтез и секрецию тиреоидных гормонов [43, 67, 89, 99, 105, 134, 139, 144, 155].

Таким образом, проблема прогнозирования риска развития дисфункции щитовидной железы у пациентов с ХГС актуальна, требует методического подхода, особенно при выборе противовирусной терапии в интерферонсодержащем режиме, что определило цель настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Прогнозирование развития дисфункции щитовидной железы у больных с хроническим гепатитом С с учетом клинико-лабораторной характеристики заболевания и факторов макроорганизма.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать показатели функционального состояния щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С, изучить частоту и ее варианты дисфункции.

2. Изучить клинико-лабораторные показатели и данные инструментальных исследований у пациентов с хроническим гепатитом С с учетом наличия дисфункции щитовидной железы и установить их зависимость от пола и возраста пациентов, длительности заболевания, а также от генотипа вируса.

3. Выявить факторы риска и разработать прогностическую шкалу для определения степени риска развития дисфункции щитовидной железы при хроническом гепатите С.

### **Научная новизна**

Впервые выявлено, что течение хронического гепатита С в Алтайском крае сопровождается признаками тиреоидной патологии у 55 % пациентов и

проявляется дисфункцией щитовидной железы в виде субклинического гипотиреоза (у 59,1 %), манифестного гипотиреоза (у 16,6 %), в том числе на фоне лабораторных проявлений аутоиммунного тиреоидита (у 18,3 % пациентов). У лиц с сопутствующей дисфункцией щитовидной железы хронический гепатит С характеризуется более выраженным цитолитическим синдромом и не зависит от стадии фиброза печени и гендерно-возрастных факторов.

Впервые показано, что у больных хроническим гепатитом С повышение активности трансаминаз (более чем в 2 раза), низкий индекс массы тела (ниже 18), длительность заболевания (более 5 лет), генотип вируса (1b), а также терапия в интерферонсодержащем режиме являются факторами риска развития дисфункции щитовидной железы.

Разработана оригинальная прогностическая шкала для определения степени риска развития дисфункции щитовидной железы при хроническом вирусном гепатите С.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

На клиническом материале (218 больных) в ходе данного исследования определены факторы риска развития патологии щитовидной железы у больных хроническим гепатитом С, которые будут учитываться при определении оптимального алгоритма ведения пациентов. Разработанная прогностическая шкала может быть применена в клинической практике для своевременного мониторинга показателей тиреоидного обмена, выделения группы риска по развитию дисфункции ЩЖ у больных с ХГС и выбора противовирусной терапии ХГС, что существенно снизит вероятность манифестирования и прогрессирования тиреоидной дисфункции у данной группы пациентов.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В исследовании использованы общепринятые в клинической практике методы: клинико-эпидемиологический, лабораторный, иммунологический, молекулярно-генетический инструментальный и статистический. Применены

методы описательной, сравнительной и аналитической статистики.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Среди госпитализированных 218 пациентов с хроническим гепатитом С у 55 % выявлены признаки тиреоидной патологии и дисфункции щитовидной железы в их числе: субклинический гипотиреоз (у 59,1 %), манифестный гипотиреоз (у 16,6 %), сочетания гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита (у 10 %), субклинический гипотиреоз и носительство антител к тиреопероксидазе (у 8,3 %) и носительство антител к тиреопероксидазе без нарушения функции щитовидной железы (у 5 %).

2. Наличие и выраженность дисфункции щитовидной железы при хроническом вирусном гепатите С сопряжены с основным заболеванием и зависят от степени цитолитической активности гепатита, наличия лабораторных признаков аутоиммунной патологии щитовидной железы (аутоиммунного тиреоидита у 10 % и носительства антител к тиреопероксидазе у 13,3 %), при этом отсутствует сопряжение между дисфункцией щитовидной железы, стадией фиброза печени и гендерно-возрастными факторами пациентов.

3. Факторами риска развития дисфункции щитовидной железы при хроническом гепатите С являются: повышение активности трансаминаз (более чем в 2 раза), низкий индекс массы тела пациента (ниже 18), длительность заболевания (более 5 лет), генотип вируса (1b) и терапия в интерферонсодержащем режиме. Разработанная на основе выявленных факторов унифицированная прогностическая шкала определяет степень риска развития дисфункции щитовидной железы у больных хроническим гепатитом С, необходимую для оценки прогноза и выбора индивидуализированной терапии.

### **Степень достоверности**

Степень достоверности результатов, полученных в ходе выполнения работы, определяется анализом репрезентативной выборки больных хроническим вирусным гепатитом С (218 человек). Все этапы обследования больных и

динамическое наблюдение отражены в разработанной соискателем «Карте клинико-лабораторного обследования больного хроническим гепатитом С». В работе использованы статистические методы, адекватные поставленным цели и задачам исследования. Сформулированные выводы логически вытекают из анализа полученных результатов.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2015); Конгрессе Евро-азиатского общества по инфекционным болезням (Астана, 2012); научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь – Барнаулу» (Барнаул, 2017, 2019); конференциях АГМУ, посвященных Дню Российской науки АГМУ (Барнаул, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019).

Диссертационная работа апробирована на заседании экспертного научного совета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул, 2019).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С и факторы макроорганизма в прогнозировании дисфункции щитовидной железы», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910171-1.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования включены в практику при оказании медицинской помощи больным в КГБУЗ «Городская поликлиника № 3, г. Барнаул», КГБУЗ Краевая клиническая больница г. Барнаула, в образовательный процесс подготовки по программам специалитета, ординатуры, аспирантуры и дополнительного последиplomного образования кафедры инфекционных

болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Разработана программа ЭВМ «Определение степени риска развития дисфункции щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С» (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2019665948 от 03 декабря 2019).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ и 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 156 источниками, из которых 95 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 45 таблиц и 14 рисунков.

### **Личный вклад автора**

Автором лично определены цель и задачи исследования, выбраны объекты и методы исследования, разработана «Карта клинического и лабораторного обследования больного хроническим гепатитом С». Автором самостоятельно проведено клиническое обследование пациентов, разработан и внедрён алгоритм обследования больных ХГС. Лично сформирована база данных и проведена статистическая обработка материала с обобщением полученных результатов.

Доля личного участия автора в накоплении, обобщении и анализе материала составила 100 %.

*Автор выражает благодарность своему научному руководителю, доктору медицинских наук, доценту Никоноровой Марине Анатольевне за всестороннюю помощь на всех этапах выполнения диссертации.*

*Выражаю глубокую признательность Заслуженному врачу РФ, Почетному Президенту Ассоциации инфекционистов Алтайского края, кандидату медицинских наук, профессору Гранитову Владимиру Михайловичу за помощь в выполнении диссертации.*

*Выражаю признательность кандидату медицинских наук, доценту кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России Вейцман Инне Александровне за научно-консультационную помощь в анализе и описании проявлений со стороны щитовидной железы.*

*Выражаю искреннюю благодарность всем сотрудникам кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России во главе с доктором медицинских наук, профессором Карбышевой Ниной Валентиновной, а также сотрудникам инфекционного отделения КГБУЗ «Городская больница № 5 г. Барнаул» за помощь, оказанную в выполнении работы.*

## ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Клинико-патогенетическая характеристика хронического гепатита С

Вирусный гепатит С остается серьезной проблемой здравоохранения многих стран мира, в том числе и России [3, 63, 88, 110, 128]. Вирус гепатита С открыт группой ученых во главе с М. Houghton и Q. Choo в 1989 году [4] и является одним из наиболее частых этиологических агентов, вызывающих хронические заболевания печени [18, 21, 24, 25]. Именно с этой инфекцией в настоящее время связывают длительное бессимптомное течение, высокую частоту формирования хронических форм, манифестацию заболевания на стадии цирроза печени (ЦП) у 60 %, четкую ассоциацию с развитием гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у 20 % пациентов [6, 12, 19, 24, 29, 32, 48, 155].

По прогнозам ВОЗ, в ближайшие 10–20 лет на 60 % может увеличиться число больных циррозом печени, на 68 % – раком и в 2 раза – возрасти смертность от заболеваний печени [30, 40]. При отсутствии помощи таким больным до 2030 года ожидается 19 млн случаев смерти. Поэтому в 2016 году на ассамблее ВОЗ определена глобальная стратегия по борьбе с вирусными гепатитами, предполагающая элиминацию этих инфекций к 2030 году. Важнейшей целью этой программы, принятой 194 странами мира, является сокращение числа новых случаев заражения вирусными гепатитами на 90 % и числа случаев смерти от него на 65 % [54, 58, 60, 74, 87, 100].

В России хронический гепатит С регистрируется с 1994 года, в период 1996–2000 годов заболеваемость варьировала от 93,8 до 125,1 на 100 тыс. населения с тенденцией роста. За последние годы заболеваемость ХГС сохраняется на высоком уровне. В 2014 году этот показатель составил 39,38 на 100 тыс. населения, в 2015 году – 38,0 на 100 тыс. населения, в 2016 г. – 36,2 на 100 тыс. населения и в 2017 г. – 34,68 на 100 тыс. населения [53]. По оценке ВОЗ, Россия относится к странам со средней интенсивностью заболеваемости HBV и

высокой – HCV, однако общее число инфицированных как HCV (около 2 млн человек), так и HBV (около 5 млн человек) позволяет отнести ХВГ к широко распространенным (массовым) заболеваниям [34].

В период с 1994 по 2013 годы диагноз ХГС был установлен около 1 млн пациентам [54]. Частота выявления лиц с анти-HCV в крови в разных регионах РФ варьирует от 0,7–1,1 % до 4,5 % [35]. Обращает на себя внимание, что среди регистрируемых больных с ХГС в Российской Федерации половину составляют лица младше 40 лет [140].

В настоящее время установлено 7 генотипов вируса гепатита С и большое число подтипов. В Российской Федерации наиболее распространены генотипы 1, 3, 2. Среди подтипов чаще встречаются 1b – 52,8 %, 3a – 36,3 % и генотип 2 – 8,1 % случаев [150]. ХГС, вызванный вирусом генотипа 2, длительное время ассоциировался с высокой частотой вирусологического ответа на стандартную терапию пегилированными интерферонами (ПегИФН) и рибавирином (РБВ) [22]. Секвенирование генома вируса гепатита С показало, что на территории нашей страны циркулирует рекомбинантный вариант HCV (RF2k/1b), геном которого содержит часть генов, присущих генотипу 2 вируса, и часть генов, которые входят в состав субтипа 1b вируса, что является причиной выбора ошибочной тактики ведения пациента [136].

Проникновение HCV в печень и другие органы, в которых происходит его репликация, является пусковым механизмом каскада метаболических, иммунных реакций, развития деструктивных, защитных и репарационных процессов. Кроме основной мишени – клеток печени, доказана лимфотропность HCV: в большинстве исследований минус-цепь РНК находили в мононуклеарных клетках крови (моноцитах/макрофагах), В-лимфоцитах, полиморфно-ядерных лейкоцитах, дендритных клетках, где вирус также может воспроизводиться.

В патогенезе HCV-инфекции выделяют: 1) прямое цитопатическое действие вируса на гепатоциты, что приводит к цитолизу инфицированных клеток, и 2) иммуноопосредованные повреждения печени и аутоиммунные процессы [16, 82, 91].

Несмотря на то, что в механизме поражения гепатоцитов существенная роль отводится апоптозу, быстрой санации гепатоцитов не происходит, что связано, прежде всего, со слабой иммуногенностью HCV, чем, в частности, объясняются преобладание при ВГС малосимптомных форм инфекционного процесса, высокая частота формирования хронических поражений печени [18, 59, 107]. Главная роль в патогенезе HCV-инфекции, по современным представлениям, принадлежит иммуноопосредованным *механизмам* [82]. При объяснении природы поражения органов и систем рассматривают также взаимосвязь между факторами вируса и организма хозяина. Ведущая роль принадлежит, прежде всего, таким факторам вируса, как количество контаминированного материала, активность репликации возбудителя, его способность к мутациям и степень прямого цитопатического действия. Со стороны макроорганизма ведущими являются генетические факторы (профиль HLA) и «базовое» состояние противовирусного иммунитета, которые определяют первичную реакцию на инфицирование и влияют на характер последующего иммунного ответа [27, 84].

Особенности патогенеза ХГС, разнообразие влияния HCV на функции гепатоцитов и других клеток организма сказываются на клинических проявлениях инфекционного процесса.

Репликации вируса в иммунокомпетентных клетках способствуют появлению большого количества аутоантител, аутоантигенов, хронической стимуляции лимфоцитарного звена иммунного ответа, что приводит к многочисленным внепеченочным манифестациям ХГС [8, 127]. Репликация HCV вне тканей печени способствует нарушению функции иммунного контроля со стороны инфицированных лимфоцитов и моноцитов/макрофагов, что не только играет важную роль в следующем поражении органов и систем, но и способствует уклонению вируса от иммунного ответа, поскольку мононуклеарные клетки крови, клетки костного мозга и некоторые другие считаются «иммунонедоступными зонами» [76, 123]. Выделяют подгруппы патологических процессов, для которых доказана роль HCV в качестве основного этиологического фактора или одного из этиологических факторов, для которых

роль HCV в этиопатогенезе еще требует дополнительных доказательств. К первой группе относят смешанную криоглобулинемию. Вторую группу составляют В-клеточная неходжскинская лимфома, моноклональная иммуноглобулинопатия, узелковый периартериит, синдром Шегрена, иммунная цитопения, спорадическая форма поздней кожной порфирии, красный плоский лишай, сахарный диабет II типа и, вероятно, аутоиммунный тиреозит, в развитии которых HCV играет одну из причинных ролей. К третьей подгруппе относится ряд патологических процессов, этиологическая связь которых с HCV активно изучается (синдромы Бехчета, Чарга – Стросса, Гийена – Барре, гигантоклеточный артериит, фиброзирующий альвеолит, полимиозит, дерматомиозит, миокардит, полиартрит, ревматоидный артрит, системная склеродермия, витилиго, узловая и мультиформная эритема, аутоиммунная гемолитическая и апластическая анемия и др.) [121]. Примерно у 20–45 % пациентов ХГС дебютирует именно внепеченочными проявлениями [5, 18, 23, 50, 73, 114, 122], которые могут доминировать в клинической картине болезни, скрывая классические проявления хронического гепатита, и определять прогноз заболевания.

Смешанную криоглобулинемию почти во всех случаях связывают с хронической HCV-инфекцией, даже если нет видимых признаков поражения печени. Отмечается она преимущественно у женщин среднего и старшего возраста, характеризуется поражением кожи и суставов, появлением багровых язв на коже, периферической полинейропатией, триадой Мельтцера, синдромом Рейно, артериальной гипертонией, поражением почек. Роль HCV-инфекции в развитии криоглобулинемии подтверждается исчезновением ее клинических проявлений после лечения  $\alpha$ -интерфероном. В зависимости от диагностических методов криоглобулинемию обнаруживают у 42–96 % инфицированных HCV [16, 52].

Внепеченочными проявлениями при хронической HCV-инфекции со стороны эндокринной системы рассматривают гипертиреоз, гипотиреоз, тиреозит Хашимото, сахарный диабет и др. [8, 10, 32, 124].

## **1.2 Вирус-ассоциированные проявления дисфункции щитовидной железы при хроническом гепатите С**

По результатам исследований установлено, что поражение щитовидной железы при HCV-инфекции происходит посредством трех патогенетических механизмов: прямого цитопатического влияния вируса на тиреоциты с усилением процессов апоптоза; вторично индуцированного аутоиммунного процесса и сочетания вышеуказанных механизмов [3, 95, 96].

Запуск аутоиммунных механизмов повреждения щитовидной железы вирусом гепатита С реализуется путем вирусной индукции изменений в экспрессии собственных антигенов или презентации скрытых эпитопов в сочетании с индукцией местного воспалительного процесса (например, вследствие действия цитокинов) с последующей активацией аутореактивных Т-клеток (bystander activation mechanism, «механизм стоящего рядом»); наблюдаются молекулярная мимикрия между антигенами вируса и щитовидной железой, а также стимуляция aberrantной экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости 2-го типа [76, 101, 111].

Значительную роль аутоиммунного компонента подтверждают результаты исследования А. Antonelli и С. Ferri [75]. Авторы провели сравнительный анализ частоты проявлений аутоиммунного повреждения щитовидной железы у пациентов с ХГС и у пациентов с иным внепеченочным аутоиммунным осложнением гепатита – смешанной криоглобулинемией. При наличии сопутствующей криоглобулинемии повышение уровня Ат-ТПО обнаружено у 28 % пациентов, тогда как при ее отсутствии – в 14 % наблюдений. При этом в популяции пациентов, инфицированных вирусом гепатита С, частота выявления антитиреоидных антител была в 3 раза выше, чем у здоровых лиц [57, 88, 120, 146].

Показано, что у пациентов с АИТ и гипотиреозом отмечаются высокие уровни CXCL10 ( $\gamma$ -интерферон-индуцированные хемокины). Также известно, что Th1-ассоциированные иммунные реакции играют роль в патогенезе АИТ и

диффузного токсического зоба. Более того, данные свидетельствуют о наличии у пациентов с хроническим течением инфекции вируса гепатита С собственно в ткани щитовидной железы; данные исследования не являются многочисленными, их результаты требуют подтверждения [145].

Представлена гипотеза, согласно которой развитие аутоиммунного процесса в ткани щитовидной железы подобно аутоиммунному процессу, вызывающему повреждения гепатоцитов при ВГС. Вирус гепатита С оказывает прямое воздействие на ЩЖ путем стимуляции экспрессии генов CXCL10 и их секреции в тиреоцитах. Данный хемокин потенцирует миграцию в ткань железы Th1-лимфоцитов, продуцирующих  $\gamma$ -интерферон и ФНО- $\alpha$ , которые в свою очередь стимулируют продукцию CXCL10 в тиреоцитах [148]. В результате таких процессов возникает иммунный каскад, который способен привести к развитию АИТ у генетически предрасположенных лиц [71, 106, 145, 146]. Эта гипотеза получила подтверждение в исследованиях под руководством А. Antonelli (2014, 2017), в которых был зафиксирован высокий уровень CXCL10 в сыворотке крови пациентов с ВГС и смешанной криоглобулинемией [75, 91]. Также были выявлены более высокие уровни CXCL10 у лиц с сопутствующим тиреоидитом. Для сравнения приводится тот факт, что содержание хемокинов CCL2, продуцируемых предшественниками Th2-лимфоцитов у лиц с тиреоидитом и без него, различалось недостоверно. Таким образом, установлено, что повышенный уровень CXCL10 характерен для лиц, имеющих значительную экспрессию интерферонстимулирующих генов, а также не отвечающих на введение экзогенного  $\alpha$ -интерферона [2, 13, 145, 146].

Многими учеными поддерживается теория, согласно которой цитокиновый профиль дендритных клеток не обладает способностью поляризовать (отделить) реакции Т-клеток относительно реакции Т1/Тс1-клеток и вызывает неадекватную активацию клеток – естественных киллеров и естественных Т-киллеров. В то же время другие исследования показали, что прогрессирующее поражение печени при ХГС коррелирует с ростом внутрипеченочной экспрессии Th1-ассоциированных цитокинов. Также выявлено, что у пациентов с ХГС,

смешанной криоглобулинемией и АИТ достоверно возрастает концентрация интерлейкина-6, при этом высокое содержание интерлейкина-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  не ассоциируется с поражением щитовидной железы [2, 13].

Проведен ряд исследований, результаты которых подтверждают наличие мимикрии между антигенами вируса гепатита С и антигенами тиреоцитов.

A. Martocchia и P. Falaschi (2007) изучали сходство аминокислотных последовательностей полипротеинов ВГС и антигенов тиреоцитов, также изучали вирусные антигены С, Е1, Е2, р7, NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a и NS5b, исследовали пять сложных тканево-специфических антигенов: ТГ, тиреоидную пероксидазу, рецепторы к тиреотропину, натрий-йодидный симпортер и пендрин. Было обнаружено, что сходство между тиреоидными и вирусными пептидами составляет от 62,5 до 87,5 %. При включении в анализ консервативных замен гомологичность последовательностей аминокислот возрастала до 100 %. При этом сходство на том или ином уровне было характерно для всех антигенов вируса гепатита С и всех пяти тиреоид-специфических антигенов. Наивысшая степень количества гомологичности с различными вирусными пептидами отмечена у ТГ. Наивысшая степень сходства установлена между натрий-йодидным симпортером и NS4a-протеином у пациентов с генотипом HCV1a. Наблюдали мимикрию между антигеном рецепторов к тиреотропину и участками протеина Е2 у пациентов с генотипом HCV1a. Обнаруженная гомологичность с вирусными белками объясняет частый и ранний рост уровня ТГ у пациентов на начальном этапе развития АИТ, тогда как рост Ат-ТПО характерен для более глубокого и агрессивного поражения тиреоцитов [119].

Протеин Е2 вируса гепатита С обладает способностью связываться с рецепторами к CD81, размещенными на клетках щитовидной железы, и запускать выработку интерлейкина-8 с последующей активацией аутоиммунного процесса, что подтверждает гипотезу «механизма, стоящего рядом» (bystander activation mechanism) и возможность развития тиреоидита без инфицирования тиреоцитов. Отмечено, что при инкубации тиреоцитов с протеином Е2 рост клетки не подавляется (в отличие от гепатоцитов), что подтверждает большую роль

индукции цитокинового каскада, а не апоптоза, в патогенезе поражения щитовидной железы [94]. В то же время возможен механизм запуска аутоиммунного поражения тиреоцитов путем индукции местных Т-лимфоцитов протеином E2 [92].

Показана возможность инфицирования клеточной линии тиреоцитов человека (ML1) вирусом гепатита С в условиях *in vitro*. Методом цепной полимеразной реакции с обратной транскрипцией выявлены положительно- и отрицательно-полярные цепи РНК вируса гепатита С в лизате клеток ML1 и высокие уровни ядерного антигена в супернатанте на 3-й, 7-й и 14-й дни после инфицирования. С помощью методики вестерн-блоттинга в лизате клеток ML1 выявляли бесструктурный белок NS5A. Было установлено, что инфицирование клеток ML1 вирусом гепатита С стимулировалось такими факторами, как CD81 и SR-B1/CLA1, а репликация вируса гепатита С в тиреоцитах дозозависимо тормозилась  $\alpha$ -интерфероном. Доказана гипотеза о возможности передачи вирусов от зараженных к неинфицированным тиреоцитам *in vivo*, установлено, что инфицирование клеток ML1-линии вирусом гепатита С приводило к повышению экспрессии провоспалительных цитокинов [131].

Наличие аутоиммунного процесса в ЩЖ и его активность играют значительную роль при выборе лечебной тактики у пациентов ХГС, а также в прогнозе эффективности и побочных эффектов специфической противовирусной терапии [109, 112, 149]. Примерно у 10–25 % пациентов с персистирующим вирусным гепатитом С обнаруживают тиреоидные аутоантитела [78, 102], в частности тиреоидные микросомальные аутоантитела, антитела к тиреоглобулину и антитела к тиреопероксидазе, содержание которых не зависит от тяжести поражения печени [38, 57, 115]. Так, определение тиреоидных микросомальных аутоантител проводят перед назначением интерферонсодержащей терапии вирусного гепатита С для диагностики латентного АИТ [65]. Рост уровней тиреоидных аутоантител служит признаком возможного развития других дисфункций щитовидной железы, в частности гипертиреоза и гипотиреоза [102]. Вместе с тем наличие указанных антител в

крови не позволяет отличить тиреоидные расстройства, индуцированные вирусом гепатита С, от первичных заболеваний щитовидной железы.

К заболеваниям щитовидной железы, ассоциированным с вирусным гепатитом С и индуцированным интерферонотерапией, относят гипертиреоз (болезнь Грейвса) и АИТ (тиреоидит Хашимото) [135, 151]. Выявление повышенной концентрации Ат-ТПО в крови пациентов с ХГС перед началом лечения препаратами интерферона позволяет прогнозировать вероятность развития у них интерферон-индуцированного аутоиммунного поражения щитовидной железы. У пациентов с ХГС корреляционная связь между наличием тиреоидных расстройств и уровнем антител к печеночно-почечным микросомам типа 1 позволила определить их в качестве маркера возможного развития патологии щитовидной железы, индуцированной интерферонотерапией [42, 125].

В исследовании под руководством R. Yang (2011) определяли уровни Ат-ТПО и Ат-ТГ у 462 человек с ХГС. Частота выявления инфицирования вирусом гепатита С в группах лиц с нормальными и повышенными уровнями тиреоидных антител различалась. В то же время в группе пациентов с ХГС частота выявления Ат-ТПО и Ат-ТГ составляла около 31 %. Такие результаты показали диагностическую ценность определения тиреоидных аутоантител у пациентов с ХГС [156].

Установлено, что доля пациентов со средним и высоким уровнем экспрессии РНК вируса гепатита С была достоверно выше среди лиц с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы по сравнению с пациентами с нормальной функцией щитовидной железы. При среднем уровне экспрессии РНК вируса гепатита С в основном развивался хронический тиреоидит с гипотиреозом, тогда как при низком уровне – гипотиреоз. Выявленные данные свидетельствуют об определяющей роли аутоиммунных механизмов в развитии поражения щитовидной железы при ВГС [18, 142].

F. Mansour-Ghanaei с сотрудниками оценивали уровень трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови у пациентов с вирус-ассоциированным циррозом печени. Была отмечена отрицательная корреляция между степенью поражения печени по

шкалам Чайльд – Пью и MELD и концентрацией Т3 в крови. Таким образом, установлено, что при нарастании функциональной недостаточности печени усугубляется гипофункция тиреоцитов [18, 77]. Вместе с тем при изучении изменения тиреоидных показателей в зависимости от степени фиброза не обнаружено существенных колебаний или тенденции к нарастанию содержания Ат-ТГ, Ат-ТПО и ТГ на всех стадиях фиброза. Среднестатистические показатели ТТГ, Т3 и Т4 также достоверно не менялись, при этом в тяжелой стадии фиброза отмечалась тенденция к нарастанию общих Т4 и Т3. Указанные колебания связывали патогенетически с гиперпродукцией тироксинсвязывающего глобулина на продвинутой стадии фиброза печени [10, 30].

Тропность вируса гепатита С к щитовидной железе и специфичность ее повреждения HCV доказаны морфологически в работах Н. А. Tran (2009) при патоморфологическом исследовании 108 пациентов с ХГС. Признаки тиреоидита были обнаружены в 13 % случаев (тогда как в контрольной группе – в 7 %), что соответствовало изменениям, обнаруженным у пациентов прижизненно [79, 99].

Таким образом, факт специфического вирус-ассоциированного поражения щитовидной железы при ВГС подтверждается многочисленными исследованиями. При этом имеются различия по частоте выявления тиреоидной патологии и ее лабораторной манифестации, которые проявляются в виде аутоиммунного тиреоидита, гипотиреоза, гипертиреоза. Безусловно, поражение щитовидной железы при HCV-инфекции возникает вследствие сочетанного взаимоотягчающего действия различных патогенетических факторов, включающих как прямое влияние вируса на железу, так и многокомпонентное аутоиммунное повреждение тиреоцитов. У инфицированных вирусом гепатита С пациентов отмечается рост уровня антитиреоидных антител в крови более чем в 25 % исследований, развитие гипотиреоза – более чем у 10 % пациентов. Показано, что вирус-ассоциированные поражения щитовидной железы при HCV-инфекции чаще наблюдаются у женщин [31, 77].

### 1.3 Связь между функционированием щитовидной железы и печени

Помимо центральной роли в дейодировании тиреоидных гормонов с образованием их более активных и инактивированных форм, печень выполняет специфические функции, связанные с транспортом и метаболизмом тиреоидных гормонов. Как показано в исследованиях с  $^{131}\text{I}$ , за один пассаж печень экстрагирует 5–10 % плазматического Т4. Эта величина значительно превышает количество свободного Т4, доставляемого с кровотоком в печень, что указывает на доступность для тканевого захвата существенной части белковосвязанного Т4. Следовательно, реализация эффектов тиреоидных гормонов зависит от функций печени. В клетках печени синтезируются плазматические белки, которые связывают тиреоидные гормоны. В норме более 99 % находящихся в крови гормонов щитовидной железы связано с белками плазмы, с тироксин-связывающим глобулином, тироксин-связывающим преальбумином и альбумином. Считается, что биологической активностью обладают свободные формы тиреоидных гормонов, которые находятся в равновесии с белковосвязанными формами. Эти белки, связывая избыточное количество гормонов, ограничивают количество свободной фракции гормонов в крови. Таким образом, они предупреждают потерю гормонов через выделительную систему и регулируют скорость их доставки к органам-мишеням. Вместе с тем, концентрации свободных форм гормонов в различных тканях отличаются друг от друга в зависимости от активностей транспорта и дейодиназы. Около 80 % гормонов связано с тироксин-связывающим глобулином (ТСГ) плазмы крови, 15 % – с тироксин-связывающим преальбумином, а остальная часть – с альбумином сыворотки. Биологической активностью обладает только небольшая часть гормонов, которая не связана с белками и может диффундировать через клеточную мембрану. Свободные формы тиреоидных гормонов находятся в равновесии с белковосвязывающими формами. За счет этого содержание свободных Т3 и Т4 в плазме поддерживается на постоянном уровне. Тиреоидные гормоны оказывают значительное влияние на регуляцию митохондриального

метаболизма печени. Тканевой тиреоидный статус зависит не только от секреции тироксина, но и от уровня метаболизма тиреоидных гормонов, доставки Т3 к ядерным рецепторам и распределения и функционирования самих тиреоидных рецепторов. Следовательно, реализация эффектов тиреоидных гормонов зависит от функций печени. Тироксин и трийодтиронин необходимы для нормального развития, роста и функционирования органов. Эти гормоны регулируют уровень базального метаболизма всех клеток, включая гепатоциты, что сказывается на функционировании печени, а печень, в свою очередь, метаболизируя тиреоидные гормоны, тем самым регулирует их системные эндокринные эффекты [3, 14].

Нарушения функций ЩЖ могут приводить к изменениям функций печени, а при заболеваниях печени могут возникать отклонения в метаболизме тиреоидных гормонов. У пациентов с хроническим гепатитом без сопутствующих аутоиммунных заболеваний печени и щитовидной железы уровни общего Т4, общего Т3 и тироксин-связывающего глобулина часто повышены, а уровни ТТГ и свободного Т4, как правило, находятся в пределах нормы и поэтому у них отмечается клинический эутиреоз или синдром эутиреидной патологии (sick euthyroid syndrome). Высказывалось предположение, что этот синдром может иметь благоприятное значение для выживания больного, так как адаптирует его организм к хронической патологии посредством снижения базального уровня метаболизма в клетках, приводящего к снижению потребности в калориях. Гормоны, выполнив свои функции, инактивируются в печени и других органах. Если нарушена метаболическая или антитоксическая функция печени, тиреоидные гормоны не разрушаются. Следовательно, они концентрируются в крови и появляются симптомы тиреотоксикоза и гипертиреоза [32, 44, 50]. При гипотиреозе развивается дефицит энергии, нарушается синтез веществ. При гипотиреоидном поражении печени отмечается центральный застойный фиброз без микседематозной инфильтрации. В легких случаях при гистологическом исследовании печени отмечаются неспецифические изменения. Клинически такого типа патология обычно представляет собой самоограничивающийся гепатит, однако, было описано и несколько случаев молниеносной печеночной

недостаточности. В преобладающем большинстве случаев печеночные аномалии, ассоциирующиеся с гипертиреозом, обратимы после их раннего распознавания и лечения. В практической деятельности нами замечен высокий процент патологии печени у тиреодологических пациентов, как при тиреотоксикозе, так и при гипотиреозе у лиц с аутоиммунным тиреоидитом. На сегодняшний день рассматриваем гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита [32, 112]. Таким образом, научные работы последних лет свидетельствуют о частом сочетании заболеваний печени и ЩЖ и их глубокой взаимосвязи.

В настоящее время в классификации заболеваний щитовидной железы используют три критерия: функцию щитовидной железы, морфологические изменения в щитовидной железе, а также этиологию и патогенез заболевания. Единая классификация заболеваний ЩЖ отсутствует [14, 32]. В соответствии с функциональным состоянием щитовидной железы, ее заболевания могут протекать на фоне эутиреоза, гипотиреоза и тиреотоксикоза [32, 112]. Аутоиммунный тиреоидит на фоне вирусного гепатита С чаще представлен атрофическими формами и протекает с гипотиреозом. В последнее время возрастает интерес к скрытой патологии щитовидной железы, то есть к ее субклиническим формам – субклиническому гипотиреозу и субклиническому гипертиреозу. На практике термин «субклинический» означает минимально выраженную форму заболевания, которая определяется в первую очередь лабораторными показателями, а не клинической картиной.

#### **1.4 Влияние интерферонсодержащей терапии хронического гепатита С на развитие дисфункции щитовидной железы**

Многие годы в качестве терапии хронического гепатита С рекомендованы препараты интерферона (ИФН), назначаемые в комбинации с рибавирином [62, 81] или другими препаратами прямого противовирусного действия, которые действуют путем иммуномодуляции и активации противовирусных механизмов, однако при этом они оказывают прямое токсическое воздействие на щитовидную

железу [155]. Образование антитиреоидных антител и дисфункция щитовидной железы являются наиболее распространенными аутоиммунными расстройствами, связанными с терапией ИФН [14, 27, 39, 43, 85, 135, 155]. К другим заболеваниям, связанным с ИФН-терапией хронического гепатита С, относятся сахарный диабет, гематологические заболевания и психоневрологические нарушения [85, 135, 155].

Аутоантитела выявляются у пациентов с ХГС даже без какого-либо лечения. Это антинуклеарные антитела (ANA), антитела гладких мышц (ОУРА), антитела к печени и почкам, антимицросомальные антитела (АМА), антитела к тиреоидной пероксидазе (Ат-ТПО), а также антитела к тиреоглобулину (Ат-ТГ) – белку – предшественнику тиреоидных гормонов [15, 39, 47, 140]. Общее число неорган-специфических антител у анти-НСV-положительных пациентов значительно выше, чем у нормальных здоровых индивидуумов. Эти аутоантитела сохраняются у пациентов с ХГС и могут быть обнаружены даже после лечения [14].

В ряде репрезентативных исследований было доказано, что комбинированная терапия хронического гепатита С интерфероном-альфа и рибавирином может привести к индукции образования (повышению уровня) аутоантител к щитовидной железе [135]. Установлено, что наличие АМА или Ат-ТПО до инициации противовирусного лечения является сильным прогностическим фактором IFN-индуцированной дисфункции щитовидной железы [85]. Литературные данные показывают, что у женщин более высок риск появления антитиреоидных антител, чем у мужчин, и этот риск увеличивается с возрастом [135].

Аутоантитела к щитовидной железе были обнаружены у пациентов с ХГС при отсутствии лечения ИФН, цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы [52]. Лечение гепатита С комбинацией ИФН с рибавирином и монотерапия данными препаратами в равной степени индуцируют продукцию тиреоидных антител (Ат-ТГ и Ат-ТПО). Наличие аутоантител щитовидной железы до начала лечения ИФН увеличивает риск роста титра аутоантител во время или после лечения ИФН. Более того, ИФН может вызвать или обострить

аутоиммунные процессы у больных ХГС [32]. Эффективность лечения также не влияет на наличие или частоту аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Более того, постепенное ухудшение функционального состояния печени не имеет отношения к возникновению аутоиммунных заболеваний щитовидной железы во время терапии интерфероном [64]. Появление аутоантител щитовидной железы во время лечения ИФН в большинстве случаев связывают с возникновением деструктивного процесса в щитовидной железе [59, 150, 155].

Установлено, что клинически значимая дисфункция щитовидной железы у этих пациентов коррелирует с вирусной нагрузкой, продолжительностью противовирусной терапии, генотипом вируса, возрастом и полом пациентов [14, 43, 77, 126, 139]. Антитиреоидные аутоантитела появляются как на фоне интерферонсодержащей терапии (25 %), так и без нее (5 %), что свидетельствует о том, что аутоиммунные процессы обусловлены самой HCV-инфекцией, а не только противовирусной терапией [12, 17]. Было высказано предположение о том, что вирус гепатита индуцирует продукцию эндогенного IFN-альфа и бета в щитовидной железе как часть врожденной иммунной реакции на вирусную инфекцию. Эндогенные и экзогенные ИФН приводят к активации естественных клеток-киллеров (NK), Т-клеток памяти CD4, дендритных клеток; они также вызывают выработку антител щитовидной железы [69]. Эти антитиреоидные антитела могут сохраняться у больных ХГС после прекращения терапии интерфероном. Частота индукции продукции аутоантител у больных ХГС с или без лечения IFN, как сообщается, составляет от 10 до 45 % [43, 64, 97, 108].

На основании зарегистрированных побочных эффектов интерферонсодержащей терапии выделен термин Interferon-Induced Thyroid Disease (ИТД) – интерферон-индуцированное заболевание щитовидной железы [43, 83, 89, 105, 144]. Частота ИТД широко варьирует в различных исследованиях и, по данным различных авторов, находится в диапазоне от 3,9 % до 27,2 % [43, 67, 89, 105, 134, 139, 144, 155]. Метаанализ данных определил среднюю частоту в 11,02 %.

Описаны ПТД в виде аутоиммунного тиреоидита, а также в виде неаутоиммунного тиреоидита [28, 57, 99, 117, 134], гипотиреоза [64, 92, 85, 86, 89, 143], в редких случаях тиреотоксикоза [39] и подострого тиреоидита [57]. Установлен более высокий риск развития ПТД у женщин [14, 43, 77, 126, 139]. Другими предрасполагающими к развитию ПТД факторами определены наличие аутоантител щитовидной железы до начала лечения и азиатское происхождение пациента [77]. Следует отметить, что точные механизмы патогенеза ПТД у больных с HCV-инфекцией до конца не известны и, как правило, носят обратимый характер, требуют только наблюдения и симптоматического лечения.

Применение рибавирина способно в одиночку или синергически с ИФН-альфа вызывать развитие ПТД [28, 59, 66].

Доказано прямое токсическое действие ИФН на щитовидную железу, регуляцию рецепторов ТТГ и повышение уровня тиреоглобулина, тиреоидной пероксидазы и экспрессии белка натрий/йодид симпортера (т. е. белка – транспортера йода). Кроме того, ИФН вызывает индукцию белков теплового шока и апоптоз клеток щитовидной железы [92].

Предполагается, что одни и те же иммунные механизмы могут участвовать в реализации различных иммунологических реакций при ПТД. ИФН индуцирует передачу внутриклеточного сигнала через JAK-STAT пути, а также стимулирует экспрессию цитокинов и молекул адгезии генов; увеличивает экспрессию МНС I-антигена на эпителиальных клетках щитовидной железы, активацию цитотоксических Т-клеток и повреждение тканей [17].

Следует отметить, что генетический фон играет главную роль в определении аутоиммунных заболеваний щитовидной железы при интерферонсодержащей терапии [45, 137]. Лишь у субъектов, генетически предрасположенных к развитию аутоиммунного заболевания, лечение гепатита С в интерферонсодержащей терапии может вызвать Th1-опосредованный цитотоксический процесс в щитовидной железе [77].

Таким образом, данные литературы однозначно свидетельствуют, что ПТД является достаточно частым осложнением интерферонсодержащей терапии у

больных хроническим гепатитом С. При этом ИФН может стать триггерным фактором у генетически предрасположенных лиц для манифестирования как аутоиммунного процесса (тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса), так и неаутоиммунного тиреоидита (деструктивного тиреоидита с последующим развитием гипотиреоза) [138]. Обращает на себя внимание, что гипотиреоз также является наиболее распространенным проявлением ПТД, а женский пол, азиатская национальность и наличие антитиреоидных антител являются независимыми прогностическими факторами – предикторами развития ПТД [31, 70, 116], при этом у большинства пациентов с гепатитом С терапия ИФН может быть продолжена, невзирая на развитие ПТД. Следует отметить, что у некоторых пациентов могут потребоваться снижение дозы или прекращение терапии интерферонами в связи с тяжелыми проявлениями интерферон-индуцированной патологии щитовидной железы [45, 133].

Безусловно, ХГС является причиной человеческих жертв и приводит к значительным экономическим затратам на лечение в связи с развитием цирроза печени, ГЦК и внепеченочных поражений [80].

При этом применение современных безопасных безинтерфероновых схем противовирусной терапии в нашей стране ограничено по причине высокой цены препаратов прямого противовирусного действия, до настоящего времени продолжают назначаться более доступные схемы с использованием препаратов интерферона. Принимая во внимание фармако-экономические факторы при лечении ХГС, необходима разработка клинико-лабораторных критериев прогноза дисфункции ЩЖ у больных ХГС для своевременного формирования группы повышенного риска с последующим персонифицированным выбором терапевтической схемы, что и явилось обоснованием настоящего исследования.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика исследования

В исследование включены 218 пациентов с подтвержденным диагнозом хронический гепатит С, находившихся на обследовании и лечении в гастроэнтерологическом и инфекционном отделениях КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул» в период с 2014 по 2018 годы. Отбор пациентов осуществлен методом сплошной выборки.

В работе с пациентами соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, в редакции 2000 года). Проведение исследования одобрено на заседании Этического комитета при ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 12 от 29.10.2013). Исследование проводили с информированного согласия всех респондентов, после их предварительного ознакомления со стандартным протоколом и дизайном исследования (рисунок 1).

Критерии включения пациентов в исследование:

- 1) установленный диагноз ХГС;
- 2) возраст от 18 до 59 лет включительно;
- 3) при наличии сопутствующих хронических заболеваний – фаза ремиссии;
- 4) отсутствие заболеваний щитовидной железы в анамнезе;
- 5) подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения больных:

- 1) наличие микст-инфекций – гепатита В и ВИЧ;
- 2) проводимая противовирусная терапия до включения в исследование;
- 3) алкоголизм;
- 4) беременность;
- 5) указания на психические заболевания в анамнезе.

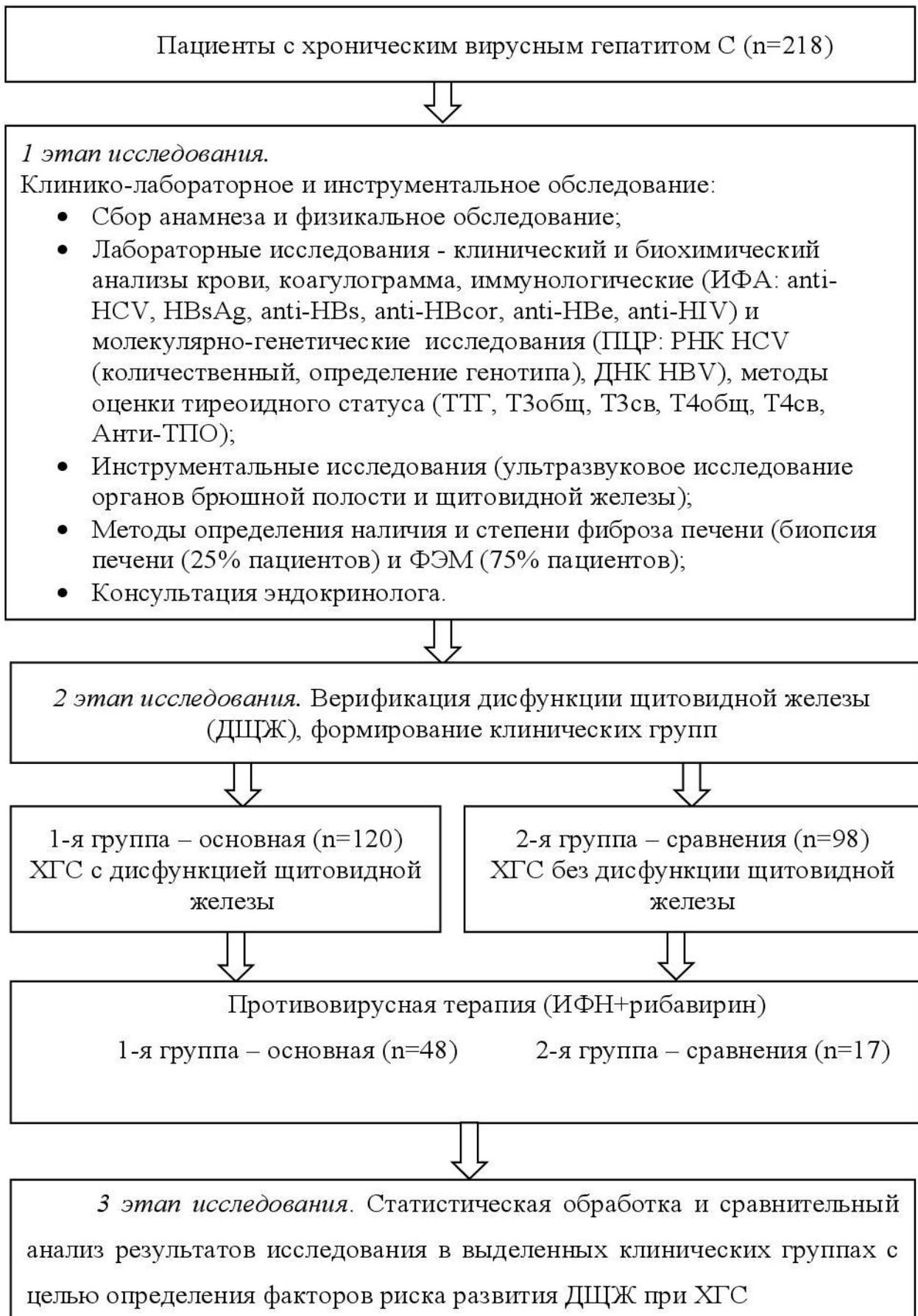


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На I этапе исследования (рисунок 1) все пациенты (218 человек) обследованы по единому плану, который предусматривал: 1) сбор анамнеза и объективный осмотр; 2) лабораторные исследования (клинический, биохимический анализы крови, коагулограмма, иммунологические (ИФА) и молекулярно-генетические (ПЦР), методы оценки тиреоидного статуса; 3) инструментальные исследования (ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы); 4) методы определения наличия и стадии фиброза печени (биопсия печени и фиброэластометрия (ФЭМ)).

Диагноз ХГС установлен на основании наличия антител к HCV (скрининговый тест) и наличия РНК HCV в крови, которые выявлены и сохранялись у пациентов в течение 6 и более месяцев. При постановке диагноза учитывали данные клинико-эпидемиологического анамнеза (данные о переливании крови, инъекционном введении наркотических средств или других факторах риска инфицирования, оценивали наличие симптомов интоксикации и желтухи), объективного осмотра (наличие асцита, вторичные печеночные знаки и др.). Учитывали результаты лабораторных и инструментальных исследований, включающие клинический (тромбоцитопения) и биохимический (общий билирубин и его фракции, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаратаминотрансфераза (АсАТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), холестерин, мочевины, креатинин, протеинограмма; определение протромбинового индекса (ПТИ) для определения степени нарушений функций печени) анализы крови, оценку степени фиброза печени по ФЭМ с использованием шкалы METAVIR и/или результаты биопсии печени с определением индекса гистологической активности (ИГА) по шкале R. G. Knodell.

На данном этапе оценивали тиреоидный статус (с определением уровня ТТГ, Т3общ, Т3св, Т4общ, Т4св, Ат-ТПО) и состояние щитовидной железы (по результатам УЗИ). Все пациенты осмотрены эндокринологом.

Для оценки дисфункции щитовидной железы использовали следующие критерии (Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза

с диффузным зобом, 2014; Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых, 2014):

Клинический статус	Тиреоидный статус
Манифестный тиреотоксикоз	ТТГ↓, Т4↑ или Т3↑
Субклинический тиреотоксикоз	ТТГ↓, Т3 и Т4 норма
Эутиреоз	ТТГ, Т3 и Т4 норма
Субклинический гипотиреоз	ТТГ↑, Т4 норма
Манифестный гипотиреоз	ТТГ↑ и Т4↓

На II этапе работы выделены группы исследования, из них основная группа (группа 1) 120 пациентов с ХГС (49,1 % мужчин и 50,9 % женщин) с установленной дисфункцией щитовидной железы (на основании клиничко-лабораторных критериев и заключения эндокринолога) в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст  $(35,9 \pm 1,5)$  года) и группа сравнения (группа 2) 98 пациентов с ХГС (47,9 % мужчин и 52,1 % женщин) без дисфункции щитовидной железы в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст  $(38,8 \pm 9,7)$  лет).

На III этапе работы проведен статистический анализ в группах исследования, разработан алгоритм ведения пациентов.

Обследование и лечение больных ХГС соответствовали клиническим рекомендациям РФ «Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у взрослых» (2013, 2016, 2018) и стандарту специализированной медицинской помощи при хроническом вирусном гепатите С (2012).

Все пациенты независимо от степени биохимической активности получали базисную терапию (щадящий режим и диету № 5), по показаниям патогенетическую терапию (дезинтоксикационную, метаболическую, антихолестатическую, диуретики). Из числа 218 пациентов с диагнозом хронический вирусный гепатит С, после включения в исследование и первичного обследования, продолжено наблюдение в течение 24–48 недель за 65 пациентами (48 пациентов основной группы (1а группа) и 17 пациентов группы сравнения (2а группа), которым впервые в условиях инфекционного или

гастроэнтерологического отделений КГБУЗ «Городская больница № 5 г. Барнаул» проводилась противовирусная терапия в двойном интерферонсодержащем режиме в сочетании с рибавирином. Стандартная доза пэгинтерферона альфа-2а – 180 мкг 1 раз в неделю или цепэгинтерферона альфа-2b – 1,5 мкг/кг 1 раз в неделю в комбинации с препаратами рибавирина в суточной дозе вне зависимости от генотипа HCV 800 мг ежедневно (по 400 мг утром и вечером) при массе тела менее 50 кг, 1 000 мг (400 мг утром и 600 мг вечером) при массе тела 50–75 кг и 1 200 мг при массе тела более 75 кг (по 600 мг утром и вечером). Пациенты с ХГС 2 и 3 генотипа преимущественно получали препараты на основе коротких IFN $\alpha$  (3 000 000 МЕ через день). Длительность курса противовирусной терапии у пациентов с 1 генотипом HCV составила 48 недель, при генотипах 3 и 2 – 24 недели при условии отсутствия РНК HCV или снижении ее количества копий менее 2 log (100 раз) в течение 12 недель. Клинические исследования, оценку тиреоидного статуса и УЗИ щитовидной железы проводили до начала противовирусной терапии и каждые 12 недель во время лечения (таблица 1).

При проведении обследования заполнялась индивидуальная карта пациента.

Пациенты, не отвечающие критериям включения и исключения в исследование, в том числе, которые принимали амиодарон, были исключены.

## **2.2 Методы исследования**

В соответствии с протоколом исследования все больные прошли комплексное клинико-эпидемиологическое, лабораторное и инструментальное обследование. Объем выполненных исследований представлен в таблице 1.

Повторное обследование (через 12 и 24 недели) проведено 65 пациентам, из них 48 пациентов основной группы (1а группа) и 17 пациентов группы сравнения (2а группа), которым начали противовирусную терапию в интерферонсодержащем режиме в условиях стационара и продолжили амбулаторно.

Лабораторное обследование проводили после предварительного инструктажа пациентов по правилам подготовки к исследованиям.

Таблица 1 – Объем выполненных исследований

Методы исследования	Количество исследований				
	первично (при поступлении и до начала ПВТ)	12 неделя ПВТ		24 неделя ПВТ	
		1а группа	2а группа	1а группа	2а группа
Ведение медицинской документации: истории болезни, амбулаторной карты, карты клинико-лабораторного обследования	218	48	17	48	17
Общеклиническое исследование крови	218	48	17	48	17
Общий анализ мочи	218	48	17	48	17
Биохимическое исследование крови	218	48	17	48	17
Исследование крови методом ИФА на маркеры вирусного гепатита С	218	—	—	—	—
Исследование крови методом ИФА на маркеры вирусного гепатита В (HBsAg, anti-HBs, anti-HBcor, anti-HBe) и ВИЧ	218	—	—	—	—
Выявление в крови генетического материала HCV (ПЦР качественно)	218	—	—	—	—
Определение генотипа HCV (ПЦР) в крови	218	—	—	—	—
Количественная оценка РНК HCV (ПЦР) в крови	218	48	17	48	17
УЗИ щитовидной железы	218	48	17	48	17
УЗИ органов брюшной полости	218	48	17	48	17
Пункционная биопсия печени	54	-	-	-	-
Фиброэластометрия печени (ФЭМ)	164	-	-	48	17
Исследование тиреоидного статуса (ТТГ, Т3общ, Т3св, Т4общ, Т4св, Ат-ТПО)	218	48	17	48	17

*Продолжение таблицы 1*

Методы исследования	Количество исследований				
	первично (при поступлении и до начала ПВТ)	12 неделя ПВТ		24 неделя ПВТ	
		1а группа	2а группа	1а группа	2а группа
Консультация эндокринолога	120	48	17	48	17
Всего: 4 189	2 954	432	153	480	170

**2.2.1 Лабораторные методы исследования**

Во время проведения исследования всем больным ХГС выполнялся набор лабораторных методов (клинических, биохимических), проводилась серологическая, иммунологическая и ПЦР-диагностика.

Комплекс лабораторно-диагностических исследований осуществлялся в лабораториях и отделениях КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул» (главный врач – И. А. Вильгельм) по общепринятым методикам. Серологические и молекулярно-биологические исследования осуществлялись совместно с лабораторией иммунологических и биохимических исследований КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края».

При поступлении больным выполняли *общеклинические обследования*, включавшие в себя общий анализ крови с помощью гемолитического анализатора HEMOLUX-19 MINDRAY CO, LTD (CHINA) с определением 19 параметров (лейкоциты, лимфоциты, моноциты, гранулоциты, эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, средний объём эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, распределение эритроцитов по размерам, распределение тромбоцитов по размерам, средний объём тромбоцитов, тромбоциты, гистограммы распределения лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов) с программным обеспечением и графическим интерфейсом, серологическое обследование на сифилис (RW), общий анализ мочи, кал на яйца гельминтов.

При биохимическом исследовании крови определяли содержание билирубина и его фракций, холестерина, мочевины, креатинина, глюкозы, общего белка, альбуминов, глобулинов, активность амилазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) на биохимическом анализаторе RALClimaMC-15, HUMASTAR 600 (Human GmbH), Германия, содержание белковых фракций методом электрофореза, протромбиновый индекс (ПТИ) и фибриноген на анализаторе (коагулометр) Amelung KC4 Delta.

Определение ТТГ, гормонов щитовидной железы: Т3 общий и свободный, Т4 общий и свободный, аутоантител к тиреопероксидазе в сыворотке – проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Bio-Rad», модель 680 Ридер (США) с помощью наборов реагентов Тироид ИФА «Алкор Био».

Определение маркеров вирусного гепатита С (анти-НСV), В (HBsAg, anti-HBcor, HBeAg, anti-HBe, anti-HBs), (антител к структурным (cor) и неструктурным белкам вируса (NS3, NS4, NS5), антител к ВИЧ ELISA (иммуноферментным методом) с использованием отечественных («Алкор Био», г. Санкт-Петербург и тест-систем на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Bio-Rad», модель 680 Ридер, США). При наличии маркеров инфекции НCV (анти-НСV суммарные и IgM) проводили исследование репликации вируса (НСV РНК) методом полимеразной цепной реакции с использованием набора «ВЕКТОР-БЕСТ» с чувствительностью 15 МЕ/мл. Генотипирование РНК вируса гепатита С проводили с использованием системы «Амплисенс НCV-1/2/3» (Россия).

### **2.2.2 Инструментальные методы исследования**

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы проводилось на современных УЗ-диагностических приборах экспертного класса фирм Toshiba, General Electric, В-К Medicals, позволяющих получить изображение высокой степени разрешения. Все исследования проводили строго

натошак, воздержание от приема пищи составляло не менее 8–10 ч. При исследовании оценивали контур, структуру, размер, эхогенность органов брюшной полости, проводили оценку сосудистого рисунка печени, диаметры общей печеночной артерии, селезеночной артерии в области чревного ствола и ворот селезенки, оценивали эхогенность и площадь селезенки. При обследовании УЗИ щитовидной железы определяли ее состояние, размеры, структуру, сосудистую и лимфатическую сетку.

Определение наличия и стадии фиброза печени осуществляли с помощью аппарата «Фиброскан» (Echosens, Франция). Основная часть аппарата представлена ультразвуковым преобразовательным датчиком, в который встроен источник колебаний средней амплитуды и низкой частоты. Генерируемые им колебания передаются на исследуемые ткани печени и создают упругие волны, подвергающиеся модуляции отраженный ультразвук. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани в кПа. ФЭМ позволяет отличить выраженный фиброз печени (F3 и F4) от его отсутствия (F0) или минимальной степени выраженности (F1). При значениях эластичности печени более 14 кПа диагностическая точность определения фиброза печени составляет 82,6 %, чувствительность – 72,6 % и специфичность – 93,5 %. Степень фиброза оценивали по шкале METAVIR.

Пункционная биопсия печени проводилась во время стационарного обследования больных, с их согласия, после изучения состояния свертывающей системы крови (определения количества тромбоцитов, протромбинового индекса, времени свертываемости, длительности кровотечения), ультразвукового исследования внутренних органов. Пункционная биопсия печени выполнялась иглами Менгини диаметром 1,4–1,6 мм, длиной 7–1 см с предварительной анестезией кожи в месте прокола 2 %-ным раствором новокаина и с использованием бокового доступа – между средней и передней подмышечной линиями на уровне седьмого – девятого межреберья в зоне абсолютной печеночной тупости. Положение пациента – лежа на спине с закинутой за голову правой рукой.

Морфологическое исследование гепатобиоптатов осуществлялось совместно с кафедрой патологической анатомии на базе КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул». Для гистологического исследования материал фиксировали не менее 2 часов в 10 %-ном нейтральном растворе формалина. Обезжизнение проводили в растворе «Гистобест» (1 час в 70 %-ном растворе и 4 часа в 100 %-ном растворе), после чего фрагменты ткани заливали в парафин. Парафиновые срезы затем окрашивали гематоксиленом и эозином, а также по Ван Гизону. Исследование препаратов производилось с использованием светоптического микроскопа. Выполнялись измерения многих параметров. Полуколичественно оценивали активность и стадию патологического процесса в печени. Для этого использовался индекс гистологической активности (ИГА) по шкале R. G. Knodell (1981). В зависимости от полученных результатов устанавливали диагноз ХВГ с минимальной степенью активности – 1–3 балла, со слабовыраженной – 4–8 баллов, с умеренной – 9–12 баллов или с выраженной – 13–18 баллов.

### 2.3 Статистическая обработка результатов

Полученные данные подвергались статистической обработке на персональном компьютере с применением стандартного пакета программ «Microsoft Excel 2007» и использованием программы Statistica 10.0 (русифицированная версия).

Вычислялись основные числовые характеристики – средние арифметические значения ( $M$ ) по формуле (1):

$$M = \frac{\sum (x_i n_i)}{n};$$

где  $x_i$  – варианты – числовые значения вариационного ряда,

$n$  – число наблюдений;

и среднее квадратичное отклонение ( $\delta$ ) по формуле (2):

$$\delta = \pm \sqrt{\frac{d^2}{n-1}};$$

где  $d^2 = \sum (x_i - M)^2 n_i$  – сумма квадратов отклонения вариант от средней величины,

$n$  – число наблюдений.

Для каждой группы определялась средняя ошибка средней арифметической величины ( $m$ ), которая вычислялась по формуле (3):

$$m\Delta = \frac{\delta}{\sqrt{n}};$$

С помощью критерия Шапиро – Уилкса выясняли особенности распределения (нормальность распределения) признака в генеральной совокупности.

Сравнение выборок производили с помощью параметрических и непараметрических критериев.

Достоверность различий между показателями сравниваемых величин при нормальном распределении, а также при равенстве выборочных дисперсий оценивалась по (t) критерию Стьюдента.

Равенство выборочных дисперсий оценивали по F-критерию. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента.

Определение достоверности изменения, если распределение отличалось от нормального, а также при неравенстве дисперсий, производили с помощью непараметрических методов. При сравнении среднего показателя связанных выборок использовали T-критерий Вилкоксона ( $p < 0,05$ ). В таблицах диссертации представлены в виде значения  $\bar{X}$  – выборочное среднее арифметическое,  $m$  – стандартной ошибки среднего и вероятности различия ( $p$ ) для отдельных средних показателей.

Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев.

Для определения направления, силы и значимости корреляционной связи между различными признаками выполнялся корреляционный анализ.

При определении прогностической ценности факторов риска развития дисфункции щитовидной железы при ХГС использовали математические методы.

1) Находили значение относительного риска по следующей формуле:

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} = \frac{A \cdot (C + D)}{C \cdot (A + B)},$$

где A, B, C, D – число наблюдений в соответствующих ячейках таблицы сопряженности.

2) Находили границы доверительного интервала – 95 % CI (confidence interval).

При расчете верхней границы доверительного интервала пользовались следующей формулой:

$$e^{\ln(RR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{B}{A \cdot (A+B)} + \frac{D}{C \cdot (C+D)}}}$$

Показатель отношения шансов рассчитывали по формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

Значение верхней границы 95 % CI определяли по формуле:

$$e^{\ln(OR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Значение нижней границы 95 % CI по следующей формуле:

$$e^{\ln(OR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

### ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С С УЧЕТОМ НАЛИЧИЯ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

#### 3.1 Клинико-эпидемиологическая, лабораторная и морфологическая характеристика хронического гепатита С

На основании данных эпидемиологического анамнеза определены следующие варианты возможных путей заражения в группах исследования (рисунок 2).

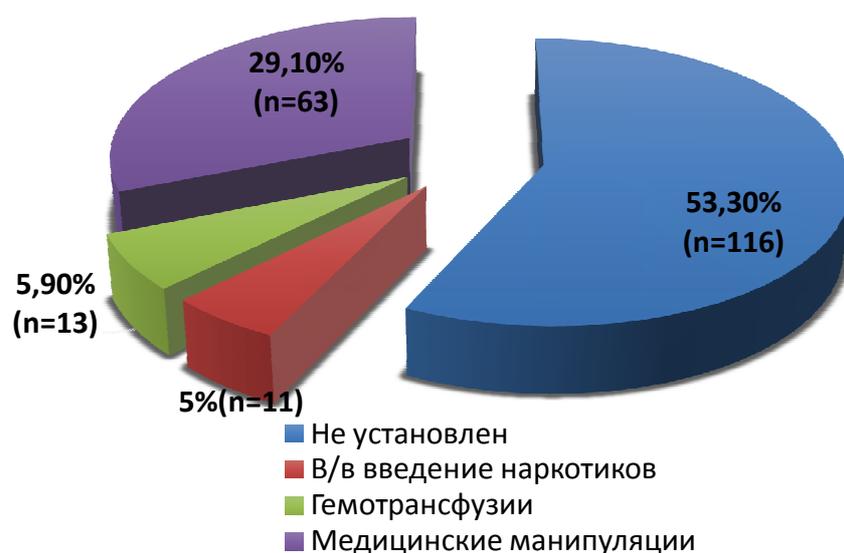


Рисунок 2 – Пути передачи гепатита С в группах исследования

Самую многочисленную группу составили пациенты с неустановленным путем инфицирования – 53,3 % (n = 116). У 5 % (n = 11) пациентов заражение произошло при инъекционном введении наркотических веществ (немедицинские парентеральные вмешательства), у 6,7 % (n = 15) – при нанесении татуировок, у 5,9 % (n = 13) в анамнезе гемотрансфузии, в 29,1 % (n = 63) случаев

предполагаемым путем передачи вируса явились иные (помимо гемотрансфузий) медицинские вмешательства.

При поступлении в стационар пациенты жаловались на слабость и снижение работоспособности (72 %), тошноту (22 %), горечь во рту (22 %), снижение аппетита (30 %), боли в области печени (35 %), снижение массы тела (7 %), кожный зуд (6 %). Повышение температуры тела отметили только 2 пациента (0,9 %), в виде субфебрилитета один и до фебрильных цифр второй.

При объективном осмотре у 3,3 % пациентов выявлены вторичные печеночные знаки в виде сосудистых «звездочек» (телеангиоэктазии) и пальмарной эритемы, у 38,3 % пациентов – увеличение размеров печени и у 9,1 % больных – увеличение селезенки.

В клинической картине у 39,4 % больных отмечено сочетание астеновегетативного и диспепсического синдромов, у 45,4 % выявлены признаки только астеновегетативного синдрома и у 4,1 % больных – в сочетании с артралгическим синдромом.

У всех пациентов средние показатели клинического анализа крови находились в пределах физиологической нормы.

Выраженность цитолитического синдрома проявлялась повышением активности АЛТ и АСТ в 1,1–1,5 раза у 64 %, в 2,2–2,4 раза у 15,1 %, в 3 раза у 9,1 %, в 4 раза у 5,5 %, в 4,8 раз у 4,1 % больных по сравнению с референтными показателями. У 2,2 % пациентов уровень АЛТ и АСТ были в пределах физиологической нормы (таблица 2).

Таблица 2 – Результаты биохимического анализа крови у пациентов с ХГС (M ± m)

Показатель	Показатель у больных ХГС (n = 218)	Норма
Билирубин общий, мкмоль/л	14,42 ± 1,03	8,55–20,52
Билирубин прямой, мкмоль/л	5,78 ± 0,63	1–5,1
Билирубин не прямой, мкмоль/л	9,45 ± 0,44	5,4–6,3

## Продолжение таблицы 2

Показатель	Показатель у больных ХГС (n = 218)	Норма
АЛТ, Ед/л	97,42 ± 4,31	0–40
АСТ, Ед/л	75,07 ± 2,77	0–40
ГГТФ, Ед/л	15,49 ± 1,09	11–63
ЩФ, Ед/л	182,88 ± 5,52	0–350
ПТИ, %	94,0 ± 0,4	80–100
Альбумин, г/л	35,9 ± 0,5	30–55
Глобулины, г/л	31,9 ± 0,5	17–35
Общий белок, г/л	76,6 ± 0,3	65–85
Мочевина, ммоль/л	5,6 ± 1,28	2,5–8,3
Креатинин, ммоль/л	87,5 ± 10,1	50–110
Тимоловая проба, Ед	4,1 ± 1,0	0–5
Глюкоза, ммоль/л	5,0 ± 0,6	4,5–6,5
Холестерин, ммоль/л	4,7 ± 0,6	4,8–5,2
Фибриноген, г/л	2,9 ± 0,8	2,0–4,0

В результатах ультразвукового исследования печени у пациентов с ХГС преобладали гепатомегалия (23,3 %) и диффузно-неоднородные изменения структуры печени (44,4 %).

Начальная стадия фиброза (F1) установлена у 46,7 % пациентов, умеренный фиброз (F2) – у 41,7 %, выраженный фиброз (F3) – у 8,2 % пациентов и стадия цирроза печени (F4) – у 3,2 % пациентов (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов по стадиям фиброза печени

Стадии ХГС (фиброза)	(n = 218), абс. / %
F1	102 (46,7)
F2	91 (41,7)
F3	18 (8,2)
F4	7 (3,2)

Были изучены параметры тиреоидного статуса: ТТГ, Т3, Т4, Ат-ТПО (таблица 4).

Таблица 4 – Параметры тиреоидного статуса в исследуемой группе (М ± m)

Гормоны щитовидной железы	Показатель у больных ХГС (n = 218)	Нормативный показатель
ТТГ, мкМЕ/мл	2,08 ± 1,45	0,2–3,2
Т3общ, нмоль/л	2,49 ± 1,42	1,1–3,0
Т4общ, нмоль/л	108,15 ± 26,7	53–158
Т4св, нмоль/л	14,95 ± 5,42	10–25
Ат-ТПО, Ед/мл	11,07 ± 4,70	До 15

При ультразвуковом исследовании изменения структуры щитовидной железы выявлены у 82,5 % (n = 102) пациентов (рисунок 3). Диффузные изменения структуры щитовидной железы выявлены у 42,5 % (n = 51) пациентов: узлы в паренхиме щитовидной железы – у 27 % (n = 33) и кистозные образования – у 13,3 % (n = 15).

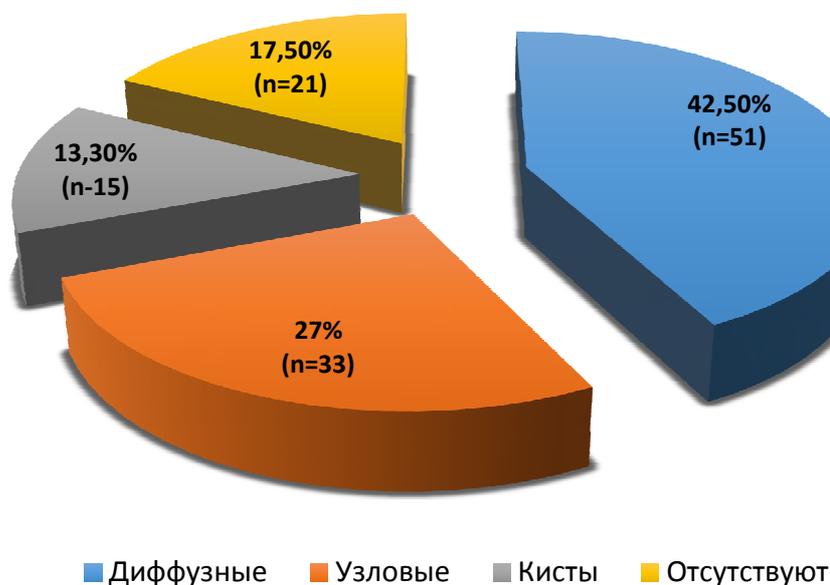


Рисунок 3 – Структурные изменения структуры щитовидной железы

Средние показатели уровня гормонов щитовидной железы у всех пациентов с хроническим вирусным гепатитом С были в пределах физиологической нормы. У 120 пациентов из 218 (55, %) на основании комплексного обследования тиреоидного статуса выявлены признаки дисфункции щитовидной железы. Из них у 17 пациентов (7,8 %) уровень ТТГ был повышен, а у 25 (11,4 %) снижен. Повышение ТЗобщ отмечено у 15 пациентов (6,8 %), снижение ниже нормы – у 8 пациентов (3,6 %). Т4общ был повышен у 0,9 % больных. У 19 пациентов (8,7 %) Т4св был снижен, и у одного больного повышение Т4св до 181 нмоль/л. Повышение титра Ат-ТПО выявлено у 30 % пациентов.

Данные пациенты осмотрены эндокринологом, и установлены следующие заболевания щитовидной железы с указанием функционального состояния (рисунок 4).

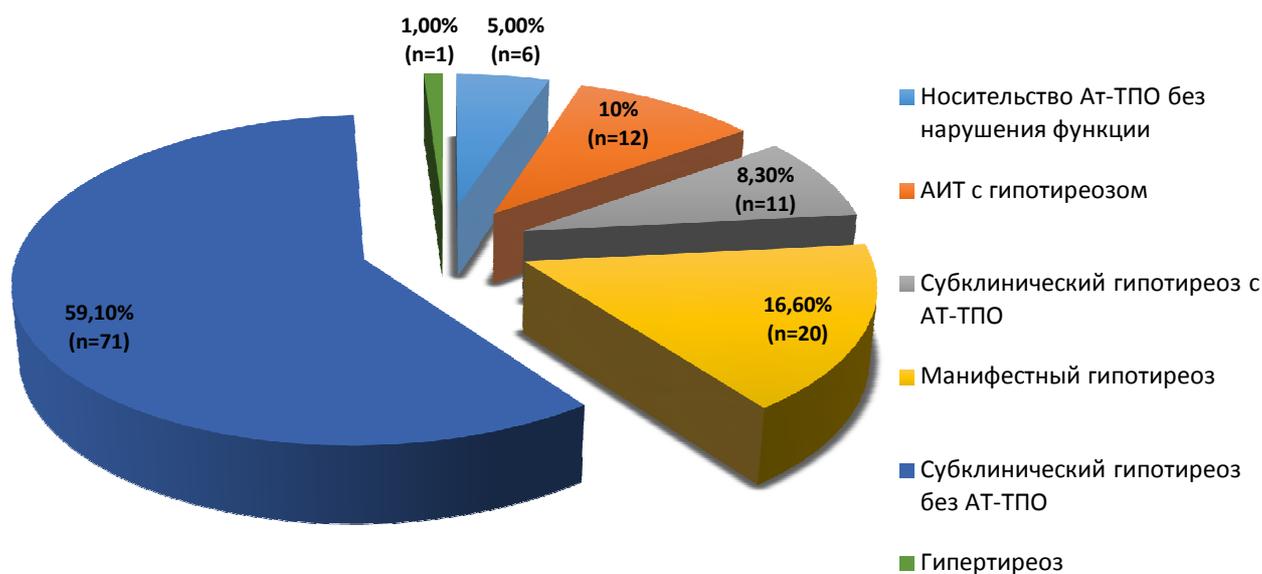


Рисунок 4 – Спектр тиреоидной патологии и функционального состояния щитовидной железы в основной группе

Среди клинических форм, сопровождающихся изменением содержания гормонов щитовидной железы в сыворотке крови, преобладал субклинический гипотиреоз без носительства Ат-ТПО (у 59,1 % пациентов, n = 71), отмечался манифестный гипотиреоз (у 16,6 %, n = 20), сочетание гипотиреоза с

аутоиммунным тиреоидитом (у 10 %, n = 12), субклинического гипотиреоза с носительством Ат-ТПО (у 8,3 % больных, n = 11) и у 5 % (n = 6) установлено носительство Ат-ТПО без нарушения функции щитовидной железы. Полученные результаты совпадают с данными, приведенными в монографии Cassani F. et al. (2007). Jadali Z. и соавторы также отмечают превалирование гипофункции щитовидной железы у пациентов с гепатитом С (Jadali Z., Alavian S. M. 2010).

Аутоиммунный тиреоидит в группах исследования установлен клинико-лабораторно, в том числе на основе наличия повышения уровня антител против ТГ или Ат-ТПО (более 15 Ед/мл). Субклинический гипотиреоз диагностировали на основании увеличения уровня ТТГ ( $> 0,2-3,2$  мкМЕ/мл) и наличия уровня Т4св в пределах нормального диапазона (10–25 нмоль/л). Манифестный гипотиреоз диагностирован клинико-лабораторно, в том числе, на основании повышения уровня ТТГ и снижения Т4св.

Таким образом, в соответствии с дизайном при обследовании больных выделены две группы исследования, из них основная группа (группа 1) 120 пациентов с ХГС (49,1 % мужчин и 50,9 % женщин) с подтвержденной дисфункцией щитовидной железы, лица в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст  $(35,9 \pm 1,5)$  лет) и группа сравнения (группа 2) 98 пациентов с ХГС (47,9 % мужчин и 52,0 % женщин) без дисфункции щитовидной железы в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст  $(38,8 \pm 9,7)$  лет).

Анализ клинических проявлений пациентов в группах исследования представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Основные клинические синдромы в группах исследования

Синдромы и их сочетание	Группа 1 (основная) (n = 120)		Группа 2 (сравнения) (n = 98)		P*
	количество пациентов	%	количество пациентов	%	
Астеновегетативный	63	52,5	36	36,7	0,05
Астеновегетативный, диспепсический	51	42,5	35	35,7	0,05
Астеновегетативный, диспепсический, артралгический	6	5	3	3	0,027
Бессимптомное течение	–	–	26	24,6	0,05
Примечание: * при выделенных значениях P различия достоверны.					

Установлено преобладание астеновегетативного синдрома, изолированно протекавшего у 63 (52,5 %) пациентов, у 51 (42,5 %) больного – в сочетании с диспепсическим синдромом, и в 5 % наблюдений отмечены одновременные проявления астеновегетативного, диспепсического и артралгического синдромов. Следует отметить, что в группе сравнения у 26 (24,6 %) пациентов отмечено бессимптомное течение заболевания.

Клинические проявления у пациентов обеих клинических групп представлены в таблице 6, сохранялись от 1 недели до 6 месяцев.

Таблица 6 – Основные клинические проявления у пациентов с ХГС в группах сравнения

Симптомы	Группа 1 (основная) (n = 120)		Группа 2 (сравнения) (n = 98)		P
	количество пациентов	%	количество пациентов	%	
Слабость, снижение работоспособности	120	100	36	36,7	0,044
Тошнота	30	25	18	18,3	0,056
Горечь во рту	36	30	17	17,3	0,058
Снижение аппетита	42	35	24	24,4	0,062
Боли в области печени	56	47	21	21,4	0,023

*Продолжение таблицы 6*

Симптомы	Группа 1 (основная) (n = 120)		Группа 2 (сравнения) (n = 98)		P
	количество пациентов	%	количество пациентов	%	
Снижение массы тела	15	12,5	2	2	0,004
Кожный зуд	11	9,1	3	3	0,067
Повышение температуры тела	3	2,5	–	–	0,200

В обеих группах пациенты жаловались на снижение работоспособности, тошноту, горечь во рту, снижение аппетита, боли в области печени, снижение массы тела, кожный зуд. Повышение температуры установлено только у пациентов группы 1 – у 2 (1,6 %) пациентов в виде субфебрилитета и у 1 (0,9 %) больного до фебрильных цифр. Длительность лихорадки составила от 3 дней до 1 месяца. Такие симптомы, как слабость, снижение работоспособности, боли в области печени и снижение массы тела, чаще отмечали пациенты основной группы ( $p < 0,05$ ).

При осмотре такие признаки, как сосудистые «звездочки» (телеангиоэктазии), пальмарная эритема (у 3,3 % пациентов) и увеличение селезенки (у 9,1 % больных), выявлены только у пациентов основной группы с дисфункцией щитовидной железы, а также увеличение размеров печени наблюдали достоверно чаще ( $p = 0,025$ ) у пациентов основной группы (рисунок 5).

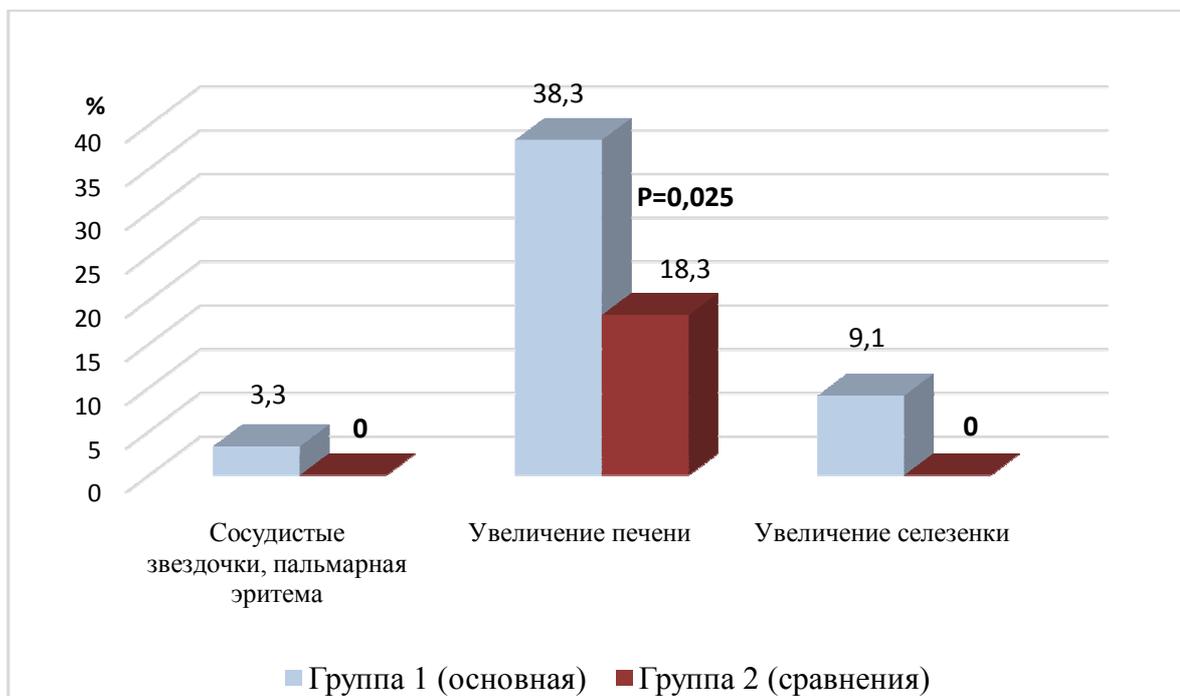


Рисунок 5 – Результаты осмотра и пальпации у пациентов с ХГС

У пациентов групп исследования средние показатели клинического анализа крови находились в пределах физиологической нормы. В то же время при детальном анализе у 13 (10,8 %) пациентов основной группы выявлено увеличение лейкоцитов, у 20 (16,6 %) повышение СОЭ. Средние показатели лимфоцитов и эозинофилов в основной группе были выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

В биохимическом анализе крови средние показатели билирубина в основной группе и в группе сравнения имели статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Выраженность цитолитического синдрома у пациентов основной группы сопровождалась повышением активности АЛТ в 3 раза и АСТ в 2 раза (у 49,1 %), по сравнению с пациентами группы сравнения (5,1 %). Следует отметить большой разброс индивидуальных показателей АЛТ и АСТ у пациентов основной группы (таблица 7).

Таблица 7 – Средние показатели биохимического анализа крови у пациентов в группах исследования ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа 1 (основная) (n = 120)	Группа 2 (сравнения) (n = 98)	P	Норма
Билирубин общий, мкмоль/л	19,55 ± 2,13	9,94 ± 1,31	0,001	8,55–20,52
Билирубин прямой, мкмоль/л	7,07 ± 12,5	4,24 ± 0,83	0,027	1–5,1
Билирубин не прямой, мкмоль/л	12,48 ± 7,63	5,7 ± 0,48	0,016	5,4–6,3
АЛТ, Ед/л	129,03 ± 69,31	57,27 ± 6,67	0,056	0–40
АСТ, Ед/л	97,86 ± 42,48	46,56 ± 4,82	0,072	0–40
ГГТФ, Ед/л	63,97 ± 18,01	51,71 ± 10,40	0,112	11–63
ЩФ, Ед/л	210,82 ± 95,13	150,24 ± 41,54	0,061	0–350
ПТИ, %	95,5 ± 6,5	92,27 ± 5,60	0,198	80–100
Альбумин, г/л	32,6 ± 7,2	39,9 ± 5,9	0,152	30–55
Глобулины, г/л	37,5 ± 5,7	25,05 ± 4,57	0,032	17–35
Общий белок, г/л	74,1 ± 6,6	75,7 ± 5,1	0,167	65–85
Мочевина, ммоль/л	5,7 ± 1,5	5,5 ± 0,8	0,123	2,5–8,3
Креатинин, ммоль/л	91,3 ± 10,4	82,7 ± 7,3	0,094	50–110
Тимоловая проба, Ед	4,2 ± 1,07	4,04 ± 0,97	0,320	0–5
Глюкоза, ммоль/л	4,9 ± 0,72	5,1 ± 0,59	0,468	4,5–6,5
Холестерин, ммоль/л	4,9 ± 0,72	4,7 ± 0,60	0,132	4,8–5,2
Фибриноген, г/л	2,8 ± 0,91	2,9 ± 0,86	0,468	2,0–4,0
Альбумин (г/л) / Глобулин (г/л)	0,85 ± 0,28	1,59 ± 0,40	0,002	1,5–2,3
Примечание: при выделенных значениях P различия достоверны.				

У 46,6 % пациентов основной группы отмечено снижение альбумина и у 59,1 % больных – повышение уровня глобулинов. Снижение альбумин/глобулинового коэффициента (А/Г) у пациентов основной группы отражает более выраженные нарушения белково-синтетической функции по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,002$ ).

По заключению ультразвукового исследования печени гепатомегалия и диффузно-неоднородные изменения структуры печени преобладали у пациентов основной группы ( $p < 0,05$ ).

По результатам количественного определения РНК HCV методом ПЦР низкая вирусная нагрузка ( $< 2\,000\,000$  копий/мл) вируса гепатита С диагностирована у 84,1 % пациентов основной группы и у 74,4 % – группы сравнения. Высокая нагрузка ( $> 2\,000\,000$  копий/мл) зафиксирована у 15,8 % больных основной группы и у 25,5 % – группы сравнения (рисунок 6).

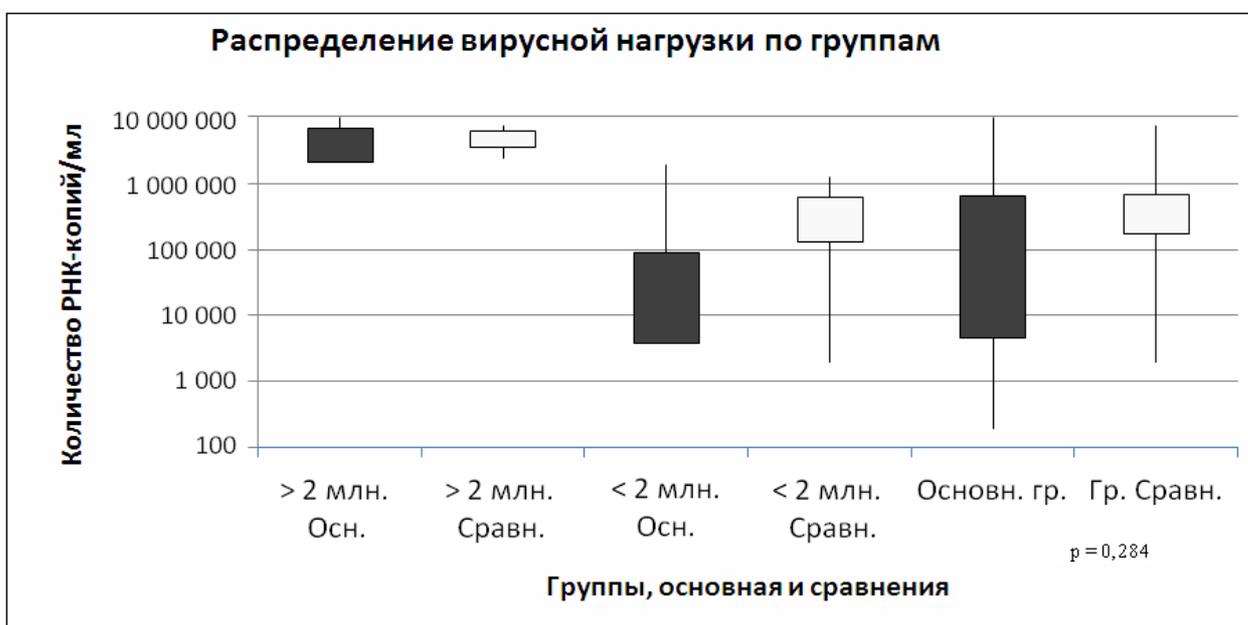


Рисунок 6 – Сравнение основной и сравниваемой групп по вирусной нагрузке (общей, превышающей 20 000 000 копий/мл и не превышающей это значение)

После включения в исследование и проведенного обследования, в течение 24–48 недель продолжено наблюдение за 65 пациентами, из них 48 пациентов основной группы (1а группа) и 17 пациентов группы сравнения (2а группа), которые впервые в условиях стационара начали курс противовирусной терапии в двойном интерферонсодержащем режиме в сочетании с рибавирином.

До начала противовирусной терапии у 94 % ( $n = 45$ ) из основной группы выявлены признаки субклинического гипотиреоза и у 6 % пациентов ( $n = 3$ )

выявлено носительство Ат-ТПО. Через 3 месяца противовирусной терапии у 37 % пациентов (n = 18) из 1а группы (основной) отмечено снижение уровня общего Т3 и общего Т4 и у 25 % пациентов (n = 12) установлен аутоиммунный индуцированный интерфероном тиреоидит (ИИТ), который установлен на основании появления Ат-ТПО и лабораторных признаков гипотиреоза. У 18 % пациентов (n = 9) диагностирован аутоиммунный тиреоидит с субклиническим гипотиреозом, у 14 % пациентов (n = 7) – манифестный гипотиреоз и у 6 % (n = 3) сохранялось состояние эутиреоза, как и до терапии ИФН, несмотря на наличие Ат-ТПО до начала ПВТ. Других нарушений щитовидной железы, связанных с терапией интерферонами не установлено. Уровни свободного Т4 и ТТГ оставались стабильными. У пациентов с признаками субклинического гипотиреоза (18 %, n = 9) гормональная дисфункция регрессировала после прекращения ПВТ.

У 2 пациентов (в 12 % случаев) из группы сравнения (2а группа – ХГС без дисфункции щитовидной железы) через 3 месяца противовирусной терапии с ИФН выявлены Ат-ТПО и установлен аутоиммунный тиреоидит и еще у 2 пациентов (12 %) выявлены признаки субклинического гипотиреоза. У всех остальных пациентов (n = 13,76 %) на протяжении всего лечения с интерферонами функция щитовидной железы сохранялась в норме.

Все пациенты с проявлениями аутоиммунного ИИТ, из них 39 % пациентов основной группы (1а группа, n = 19) и 12 % пациентов из группы сравнения (2а группа, n = 2), получали заместительную терапию левотироксином, которую продолжали на всем протяжении курса ПВТ интерферонами в комбинации с рибавирином.

### 3.2 Клинико-лабораторные показатели хронического гепатита С в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания с учетом наличия дисфункции щитовидной железы

Результаты клинических проявлений у мужчин и женщин в группах исследования представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Основные клинические симптомы в зависимости от пола

Показатели	Группа 1 (основная) (n = 120)		Группа 2 (сравнения) (n = 98)		Pм	Pж
	мужчин	женщины	мужчины	женщины		
	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)	% (абс.)		
Тошнота	23,0 (14)	15,3 (9)	14,5 (7)	22 (11)	0,402	0,504
Рвота	1,6 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,987	–
Изжога	32,8 (20)	23,7 (14)	22,9 (11)	24,0 (12)	0,369	0,354
Горечь во рту	41,0 (25)	18,6 (11)	12,5 (6)	22(11)	0,013	0,359
Снижение аппетита	41,0 (25)	28,8 (17)	22,9(11)	26(13)	0,228	0,234
Снижение работоспособности	72,1 (44)	100,0 (59)	29,1 (14)	44 (22)	< 0,001	< 0,001
Боли в области печени	47,5 (29)	39,0 (23)	29,1 (14)	14,0 (7)	0,046	0,453
Асцит	0,0 (0)	1,7 (1)	0,0 (0)	0 (0)	–	0,987
Наличие желтухи	1,6 (1)	3,4 (2)	2,0 (1)	0(0)	0,977	0,979
Снижение веса	14,8 (9)	10,2 (6)	4,1(2)	0 (0)	0,535	0,982
Кожный зуд	6,6 (4)	11,9 (7)	0 (0)	6 (3)	0,965	0,974
Холурия	1,6 (1)	3,4 (2)	2 (1)	0 (0)	0,977	0,981
Телеангиоэктазии	1,6 (1)	5,1 (3)	0 (0)	0(0)	0,935	0,954
Пальмарная эритема	0,0 (0)	1,7 (1)	0,0 (0)	0(0)	–	0,987
Повышение температуры	1,6 (1)	3,4 (2)	0 (0)	0 (0)	0,977	0,979
Артралгии	8,2 (5)	11,9 (7)	0 (0)	6 (3)	0,908	0,874
Примечание: * при выделенных значениях P различия достоверны.						

У мужчин и женщин в группах сравнения отмечено малосимптомное течение болезни. Жалобы нередко носили неспецифический характер. У 100 % женщин отмечены проявления астеновегетативного синдрома и, как следствие, снижение трудоспособности. У мужчин явления астеновегетативного синдрома выявлены у 72,1 % ( $p < 0,001$ ). В работах отечественных и иностранных авторов отмечено, что латентное и малосимптомное течение является отличительной особенностью клинической картины хронических вирусных гепатитов [7, 20, 49, 57, 113]. Такие клинические признаки, как горечь во рту, снижение аппетита и боли в правом подреберье, чаще отмечали мужчины основной группы (с дисфункцией щитовидной железы).

Гепатомегалия чаще выявлялась у мужчин, чем у женщин (45 % и 39 % соответственно,  $p < 0,05$ ), спленомегалия – только у женщин в 16,9 % ( $p < 0,01$ ). В таблице 9 показаны результаты биохимического исследования крови у мужчин и женщин в группах сравнения.

Таблица 9 – Средние показатели биохимического анализа крови у мужчин и женщин в группах исследования ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 (основная) (n = 120)		P (м)	Группа 2 (сравнения) (n = 98)		P (ж)
	мужчины	женщины		мужчины	женщины	
	$M \pm m$	$M \pm m$		$M \pm m$	$M \pm m$	
Билирубин общий, мкмоль/л	18,9 ± 2,1	20,3 ± 3,0	0,023	9,8 ± 3,1	9,9 ± 3,3	0,715
Билирубин прямой, мкмоль/л	6,5 ± 1,3	7,6 ± 1,9	0,227	4,2 ± 0,9	4,2 ± 0,7	0,617
Билирубин непрямой, мкмоль/л	12,4 ± 0,8	12,7 ± 1,1	0,020	5,6 ± 0,4	5,7 ± 0,4	0,813
АСТ, Ед/л	105,2 ± 5,2	91,7 ± 5,7	0,027	45,9 ± 5,4	47,1 ± 4,5	0,082
АЛТ, Ед/л	137,8 ± 7,4	122,9 ± 10,4	0,056	58,7 ± 7,5	55,8 ± 5,4	0,056
ГГТП, Ед/л	62,2 ± 2,5	65,9 ± 2,1	0,027	50,8 ± 2,3	52,5 ± 1,4	0,270
ЩФ, Ед/л	216,9 ± 15,5	203,7 ± 8,5	0,009	135,6 ± 7,8	164,2 ± 6,7	0,459

## Продолжение таблицы 9

Показатели	Группа 1 (основная) (n = 120)		P (м)	Группа 2 (сравнения) (n = 98)		P (ж)
	мужчины	женщины		мужчины	женщины	
	M ± m	M ± m		M ± m	M ± m	
ПТИ, %	96,0 ± 0,8	95,0 ± 0,9	0,038	92,7 ± 0,5	91,8 ± 0,9	0,410
Альбумин, г/л	33,2 ± 0,9	32,3 ± 1,0	0,001	41,3 ± 5,4	38,5 ± 6,2	0,517
Глобулины, г/л	38,0 ± 0,7	37,0 ± 0,7	0,050	24,8 ± 0,7	25,2 ± 0,6	0,366
Общий белок, г/л	74,6 ± 0,6	73,7 ± 0,8	0,622	74,0 ± 4,9	76,1 ± 5,2	0,353
Мочевина, ммоль/л	5,5 ± 0,2	6,1 ± 0,2	0,017	5,5 ± 0,9	5,5 ± 0,1	0,029
Креатинин, ммоль/л	90,0 ± 1,3	92,8 ± 1,4	0,070	83,0 ± 1,6	82,4 ± 0,9	0,145
Тимоловая проба, Ед	4,2 ± 0,1	4,2 ± 0,1	0,076	3,8 ± 1,0	4,2 ± 0,1	0,913
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,1	5,1 ± 0,1	0,040	5,3 ± 0,5	5,0 ± 0,1	0,016
Холестерин, ммоль/л	4,9 ± 0,1	4,8 ± 0,1	0,646	4,7 ± 0,4	4,6 ± 0,7	0,746
Фибриноген, г/л	2,8 ± 0,1	2,9 ± 0,1	0,250	3,1 ± 0,8	2,8 ± 0,1	0,537
Примечание: * при выделенных значениях P различия достоверны.						

Наиболее частым и нередко единственным лабораторным признаком гепатита С, как у мужчин, так и у женщин, отмечено повышение активности сывороточных аминотрансфераз. У мужчин активность сывороточных аминотрансфераз была выше, чем у женщин в обеих клинических группах. Более высокая активность аминотрансфераз у мужчин при ХГС отмечена в работах Т. М. Игнатова, Ю. А. Терещенко [20, 51].

Уровень альбуминов у мужчин основной группы был ниже ( $p < 0,05$ ), а уровень глобулинов – выше ( $p < 0,05$ ).

В общем анализе крови (таблица 10) уровень гемоглобина был снижен в обеих клинических группах, как у мужчин, так и у женщин, лейкоцитоз с одинаковой частотой отмечен как у мужчин (7 пациентов), так и у женщин, ускорение СОЭ наблюдалось у мужчин чаще (12 мужчин и 8 женщин), лимфоцитоз отмечался как у женщин, так и у мужчин.

Таблица 10 – Средние показатели общего анализа крови у мужчин и женщин в группах исследования ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 (основная) (n = 120)			Группа 2 (сравнения) (n = 98)		
	мужчины	женщины	Р (м)	мужчины	женщины	Р (ж)
	$M \pm m$	$M \pm m$		$M \pm m$	$M \pm m$	
Гемоглобин, г/л	139,2 ± 1,4	144,6 ± 1,5	0,01	133,7 ± 0,9	131,7 ± 0,9	0,20
Лейкоциты, $10^9$ /л	6,4 ± 0,3	7,0 ± 0,2	0,11	6,7 ± 0,1	7,0 ± 0,3	0,37
Эритроциты, $10^{12}$ /л	4,8 ± 0,1	5,0 ± 0,1	0,13	4,7 ± 0,06	5,0 ± 0,06	0,01
Тромбоциты, $10^9$ /л	198,0 ± 4,8	200,0 ± 6,6	0,83	200,0 ± 2,2	199,3 ± 1,7	0,64
СОЭ, мм/ч	9,1 ± 0,9	10,8 ± 0,9	0,15	9,4 ± 0,3	10,0 ± 0,2	0,19
Эозинофилы, %	1,6 ± 0,1	1,8 ± 0,2	0,36	1,3 ± 0,1	1,2 ± 0,1	0,39
Палочкоядерные, %	2,1 ± 0,2	2,6 ± 0,2	0,09	1,6 ± 0,1	1,6 ± 0,08	0,74
Сегментоядерные, %	56,6 ± 1,3	59,3 ± 1,3	0,16	54,5 ± 0,8	55,4 ± 0,7	0,40
Лимфоциты, %	37,1 ± 0,9	36,8 ± 0,9	0,82	32,1 ± 0,5	30,0 ± 0,5	0,01
Моноциты, %	6,1 ± 0,3	7,0 ± 0,3	0,01	4,7 ± 0,1	4,7 ± 0,3	0,78

Достоверных различий в клиническом анализе крови по выраженности воспалительного процесса у лиц разного пола не установлено.

На основании анализа течения ХГС у лиц разного возраста в основной клинической группе выделено 2 подгруппы: 44 пациента (26 мужчин и 18 женщин) в возрасте до 40 лет и 76 пациентов (33 мужчины и 43 женщины) старше 40 лет. Средний возраст пациентов в выделенных группах составил соответственно ( $30,0 \pm 0,6$ ) и ( $47,3 \pm 0,7$ ) лет. В группе 2 (сравнения) в подгруппу младше 40 лет попали 45 пациентов (28 мужчин и 17 женщин) и в подгруппу старше 40 лет – 53 пациента (23 мужчины и 30 женщин). Средний возраст составил, соответственно, ( $30,0 \pm 0,5$ ) и ( $46,3 \pm 0,8$ ) года. Такое разделение больных по возрастным группам проведено согласно данным Т. М. Игнатова (2000), А. А. Яковлева (2015) – у лиц в возрасте старше 40 лет гепатит протекает с более высокой гистологической активностью [20, 53].

Анализ клинической картины показал характерное малосимптомное течение гепатита С вне зависимости от возраста пациентов (таблица 11).

Таблица 11 – Частота клинических симптомов в группах исследования в зависимости от возраста (% , абс.)

Симптомы	Группа 1 (основная) (n = 120)		Р до 40 лет	Группа 2 (сравнения) (n = 98)		Р старше 40 лет
	до 40 лет	старше 40 лет		до 40 лет	старше 40 лет	
	% (абс.)	% (абс.)		% (абс.)	% (абс.)	
Тошнота	15,9 (7)	21,1 (16)	0,513	11,1(5)	24,5 (13)	0,457
Рвота	2,3 (1)	0,0 (0)	0,395	0	0	0
Изжога	22,7 (10)	31,6 (24)	0,395	15,5 (7)	30,1 (16)	0,644
Горечь во рту	13,6 (6)	39,5 (30)	0,483	8,8 (4)	24,5 (13)	0,077
Снижение аппетита	27,3 (12)	39,5 (30)	0,424	20,0 (9)	28,3 (15)	0,193
Боли в области печени	34,1 (15)	48,7 (37)	0,137	20,0 (9)	22,6 (12)	0,002
Асцит	0,0 (0)	1,3 (1)	0	0	0	0,405
Желтуха	0,0 (0)	3,9 (3)	0	0	(1)	0,145
Кожный зуд	13,6 (6)	6,6 (5)	0,009	0	(3)	0,833
Холурия	0,0 (0)	3,9 (3)	0	0	1,8 (1)	0,145
Телеангиоэктазии	2,3 (1)	3,9 (3)	0,314	0	0	0,145
Пальмарная эритема	0,0 (0)	1,3 (1)	0	0	0	0,405
Снижение работоспособности	93,2 (41)	81,6 (62)	0,009	33,3 (15)	39,6 (21)	0,003
Повышение температуры	0,0 (0)	3,9 (3)	0	0	0	0,145
Артралгии	6,8 (3)	11,8 (9)	0,076	0	5,6 (3)	0,237

В обеих клинических группах вне зависимости от возраста пациенты наиболее часто отмечали явления астеновегетативного и диспепсического синдромов. На слабость и снижение работоспособности чаще жаловались пациенты в возрасте до 40 лет основной группы (93,2 % и 81,6 % соответственно). Диспепсические проявления, такие как тошнота (15,9 % и 21,1 %), изжога (22,7 % и 31,6 %) и горечь во рту (13,6 % и 39,5 %,  $p < 0,005$ ), чаще отмечали пациенты основной группы старше 40 лет.

Пациенты старше 40 лет основной группы (с дисфункцией ЦЖ) чаще отмечали признаки астенического синдрома ( $p < 0,05$ ). При этом умеренная гепатомегалия (40,9 % и 42,1 %), спленомегалия (6,8 % и 9,2 %) преобладали у пациентов старше 40 лет в группе 2 (сравнения) ( $p < 0,05$ ).

В таблице 12 представлены результаты биохимических показателей в группах исследования в разных возрастных группах.

Таблица 12 – Средние показатели биохимического анализа крови у пациентов в группах исследования в зависимости от возраста ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 (основная) (n = 120)			Группа 2 (сравнения) (n = 98)		
	до 40 лет	старше 40 лет	Р до 40 лет	до 40 лет	старше 40 лет	Р старше 40 лет
	$M \pm m$	$M \pm m$	лет	$M \pm m$	$M \pm m$	40 лет
Билирубин общий, мкмоль/л	17,0 ± 1,0	21,0 ± 2,8	0,003	9,9 ± 0,5	9,8 ± 0,4	0,017
Билирубин прямой, мкмоль/л	5,4 ± 0,3	8,0 ± 1,8	0,005	4,3 ± 0,7	4,1 ± 0,1	0,077
Билирубин не прямой, мкмоль/л	11,6 ± 0,6	13,0 ± 1,0	0,05	5,6 ± 0,4	5,7 ± 0,4	0,040
АСТ, Ед/л	97,9 ± 6,2	98,6 ± 5,0	0,018	46,5 ± 0,6	46,4 ± 0,6	0,023
АЛТ, Ед/л	136,4 ± 9,5	126,6 ± 8,5	0,010	56,4 ± 0,9	57,9 ± 0,9	0,058
ГГТП, Ед/л	62,6 ± 2,5	64,8 ± 2,2	0,006	54,6 ± 1,4	49,1 ± 1,4	0,022
Щф, Ед/л	197,9 ± 8,8	217,4 ± 12,9	0,040	159,9 ± 6,1	143,3 ± 5,5	0,083
ПТИ, %	95,5 ± 0,9	95,5 ± 0,8	0,984	92,3 ± 0,9	92,1 ± 0,7	0,975
Альбумины, г/л	32,7 ± 1,1	32,8 ± 0,9	0,025	40,7 ± 0,9	39,7 ± 0,3	0,041
Глобулины, г/л	37,5 ± 1,0	37,6 ± 0,6	0,042	25,1 ± 0,6	25,0 ± 0,6	<b>0,010</b>
Общий белок, г/л	74,4 ± 0,9	74,0 ± 0,7	0,796	74,6 ± 0,7	75,6 ± 0,6	0,089
Мочевина, ммоль/л	5,7 ± 0,2	5,9 ± 0,2	0,584	5,5 ± 0,1	5,4 ± 0,1	0,574
Креатинин, ммоль/л	90,2 ± 1,5	92,1 ± 1,2	0,332	82,0 ± 1,1	83,1 ± 0,9	0,238
Тимоловая проба, Ед	4,1 ± 0,1	4,2 ± 0,1	0,362	3,8 ± 0,1	4,1 ± 0,1	0,673
Глюкоза, ммоль/л	4,8 ± 0,1	5,1 ± 0,1	0,053	5,0 ± 0,1	5,1 ± 0,5	0,287

## Продолжение таблицы 12

Показатели	Группа 1 (основная) (n = 120)			Группа 2 (сравнения) (n = 98)		
	до 40 лет	старше 40 лет	Р до 40 лет	до 40 лет	старше 40 лет	Р старше 40 лет
	M ± m	M ± m		M ± m	M ± m	
Холестерин, ммоль/л	4,8 ± 0,1	4,9 ± 0,1	0,229	4,7 ± 0,1	4,7 ± 0,5	0,079
Фибриноген, г/л	2,9 ± 0,1	2,9 ± 0,1	0,948	2,8 ± 0,1	2,9 ± 0,1	0,585

В общем анализе крови только у пациентов старше 40 лет группы 1 (основной) отмечено ускорение СОЭ (21,05 %,  $p < 0,05$ ).

Установлено, что у пациентов основной группы с длительностью заболевания до 5 и более 5 лет в клинической картине доминирует астенический синдром (таблица 13).

Таблица 13 – Частота клинических проявлений в группах исследования в зависимости от длительности заболевания (% , абс.)

Показатели	Группа 1 (основная) (n = 120)		Р до 5 лет	Группа 2 (сравнения) (n = 98)		Р более 5 лет
	до 5 лет	более 5 лет		до 5 лет	более 5 лет	
	% (абс.)	% (абс.)		% (абс.)	% (абс.)	
Тошнота	22,0 (9)	26,6 (21)	0,739	17 (7)	19,2 (11)	0,326
Рвота	2,4 (1)	0,0 (0)	0,737	0	0	0
Изжога	29,3 (12)	27,8 (22)	0,372	19,5 (8)	26,3 (15)	0,844
Горечь во рту	34,1 (14)	27,8 (22)	0,102	17 (7)	17,5 (10)	0,164
Снижение аппетита	31,7 (13)	36,7 (29)	0,393	21,9 (9)	26,3 (15)	0,203
Боли в области печени	36,6 (15)	53,2 (42)	0,192	21,9 (9)	21 (12)	0,001
Асцит	2,4 (1)	0,0 (0)	0,737	0	0	0
Наличие желтухи	0 (0)	7,3 (3)	0	0	1,7 (1)	0,490
Снижение массы тела	14,6 (6)	11,4 (9)	0,012	0	3,5 (2)	0,093

## Продолжение таблицы 13

Показатели	Группа 1 (основная) (n = 120)		Р до 5 лет	Группа 2 (сравнения) (n = 98)		Р более 5 лет
	до 5 лет	более 5 лет		до 5 лет	более 5 лет	
	% (абс.)	% (абс.)		% (абс.)	% (абс.)	
Кожный зуд	7,3 (3)	10,1 (8)	0,087	0	5,2 (3)	0,419
Телеангиоэктазии	4,9 (2)	2,5 (2)	0,086	0	0	0,229
Пальмарная эритема	2,4 (1)	0,0 (0)	0,737	0	0	0
Снижение работоспособности	100,0 (41)	100,0 (79)	0,018	36,5 (15)	36,8 (21)	0,057
Повышение температуры	2,4 (1)	1,3 (1)	0,737	0	0	0,397
Артралгии	17,1 (7)	6,3 (5)	0,005	0	5,2 (3)	0,796

Пациенты основной группы с длительностью заболевания более 5 лет чаще жаловались на боли в области печени ( $p < 0,05$ ), в то время как снижение массы тела и артралгии отмечали пациенты с длительностью инфицирования менее 5 лет. Увеличение печени у лиц с длительностью заболевания более 5 лет встречалось на 10 % чаще, чем у пациентов с меньшими сроками заболевания. Характер остальных жалоб, их частота в обеих группах довольно близки, различия статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

Сравнительный анализ биохимических показателей крови в группах исследования в зависимости от длительности заболевания представлен в таблице 14.

Показатель уровня альбуминов был выше ( $p < 0,05$ ) у пациентов основной группы с длительностью заболевания более 5 лет.

Таблица 14 – Средние значения показателей биохимического анализа крови у пациентов в группах сравнения в зависимости от длительности заболевания ( $M \pm m$ )

Показатели	Группа 1 (основная) (n = 120)		Р до 5 лет	Группа 2 (сравнения) (n = 98)		Р более 5 лет
	до 5 лет	более 5 лет		до 5 лет	более 5 лет	
	$M \pm m$	$M \pm m$		$M \pm m$	$M \pm m$	
Билирубин общий, мкмоль/л	16,1 ± 1,0	21,8 ± 2,7	0,005	9,8 ± 0,5	9,9 ± 0,4	0,014
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,9 ± 0,3	8,2 ± 1,7	0,062	4,2 ± 0,1	4,3 ± 0,2	0,055
Билирубин не прямой, мкмоль/л	11,2 ± 0,6	13,2 ± 1,0	0,040	5,6 ± 0,4	5,6 ± 0,5	0,050
АСТ, Ед/л	96,0 ± 5,5	99,6 ± 5,2	0,001	46,0 ± 0,8	47,0 ± 0,5	0,037
АЛТ, Ед/л	116,3 ± 7,8	137,5 ± 8,8	0,037	57,4 ± 1,1	57,1 ± 0,8	0,028
ГГТП, Ед/л	64,9 ± 2,5	63,6 ± 2,1	0,703	52,0 ± 1,8	51,3 ± 1,2	0,018
ЩФ, Ед/л	195,9 ± 7,6	214,5 ± 10,3	0,041	156,7 ± 5,1	142,1 ± 4,3	0,082
ПТИ, %	97,7 ± 0,7	94,4 ± 0,8	0,003	93,1 ± 0,9	91,8 ± 0,6	0,019
Альбумины, г/л	31,0 ± 0,9	33,7 ± 0,9	0,054	38,7 ± 0,9	40,7 ± 0,7	0,011
Глобулины, г/л	36,8 ± 0,8	37,9 ± 0,7	0,052	25,0 ± 0,7	25,0 ± 0,5	0,054
Общий белок, г/л	74,2 ± 1,0	74,1 ± 0,6	0,765	74,5 ± 0,8	75,5 ± 0,6	0,113
Мочевина, ммоль/л	6,4 ± 0,2	5,5 ± 0,2	0,003	5,7 ± 0,1	5,4 ± 0,1	0,667
Креатинин, ммоль/л	93,7 ± 1,7	90,2 ± 1,1	0,077	82,2 ± 1,0	82,9 ± 1,0	0,146
Тимоловая проба, Ед	4,0 ± 0,1	4,3 ± 0,1	0,470	4,1 ± 0,1	3,9 ± 0,1	0,086
Глюкоза, ммоль/л	4,9 ± 0,1	5,0 ± 0,1	0,503	5,0 ± 0,5	5,2 ± 0,5	0,116
Холестерин, ммоль/л	4,9 ± 0,1	4,9 ± 0,1	0,978	4,7 ± 0,1	4,6 ± 0,1	0,112
Фибриноген, г/л	3,0 ± 0,2	2,8 ± 0,1	0,453	2,9 ± 0,1	3,0 ± 0,1	0,359

При анализе изменений показателей общего анализа крови у пациентов в зависимости от сроков заболевания зафиксировано увеличение СОЭ у 15 % пациентов и повышение лейкоцитов у 21 % пациентов с длительностью заболевания до 5 лет.

При определении генотипа вируса установлен 1b генотип у 76 (63,3 %) пациентов основной группы и у 56 (57,1 %) больных группы сравнения, 3a генотип – у 32 (26,6 %) и 38 (38,7 %), 2a генотип – у 8(6,6 %) и 2 (2,04 %), 1b/2a – у 1 (0,83 %) и 2 (2,04 %) соответственно. В единичных случаях у пациентов основной группы выявлены 1a, 1b/2b генотипы и нетипируемый генотип (рисунок 7).

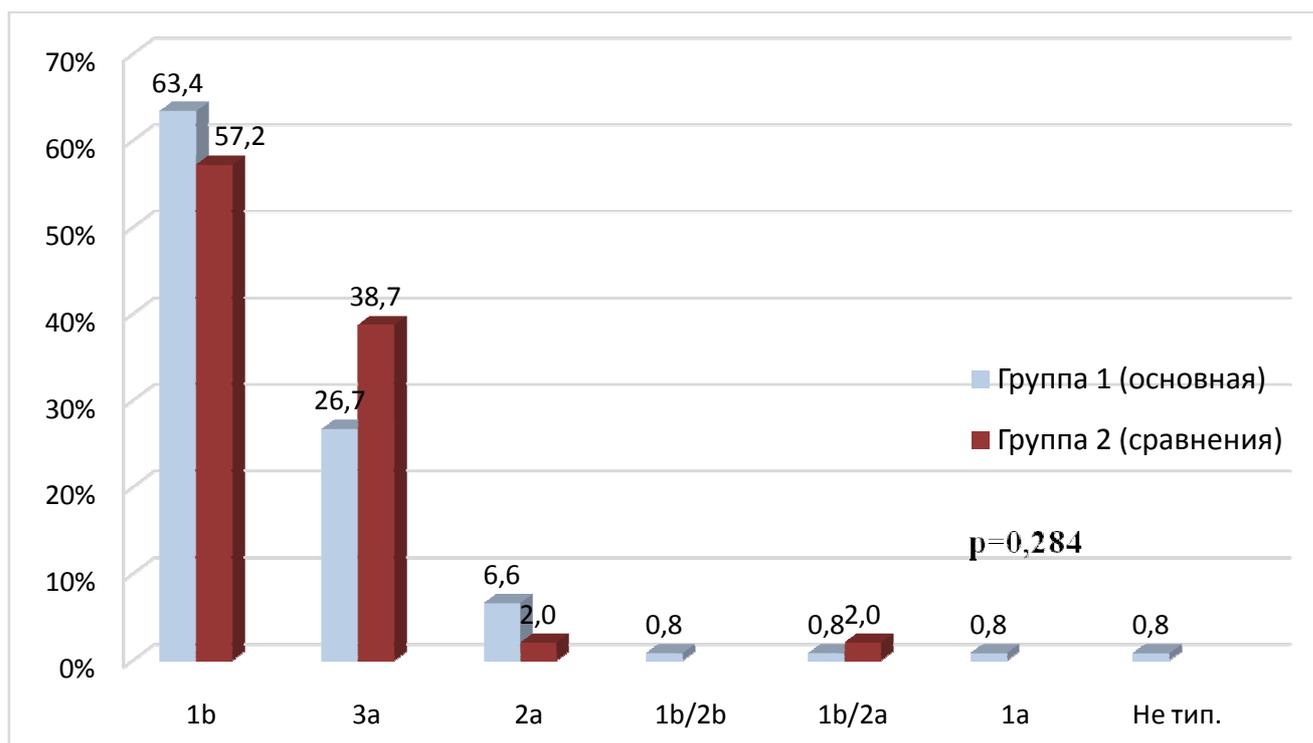


Рисунок 7 – Распределение генотипов HCV у пациентов в группах исследования ( $p > 0,05$ )

Таким образом, в данном исследовании репрезентативными оказались группы больных ХГС, имеющие 1b и 3a генотипы HCV. При сравнении результатов клинических проявлений ХГС в зависимости от генотипа HCV выявлен ряд особенностей (таблица 15).

Таблица 15 – Частота клинических признаков у больных основной группы в зависимости от генотипа (n = 120)

Показатели	Генотип 1b	Генотип 2a	P1–2	Генотип 3a	P1–3	P2–3
	% (абс.)	% (абс.)		% (абс.)		
Тошнота	28,9 (22)	28,6 (2)	0,967	15,6 (5)	0,532	0,001
Рвота	1,3 (1)	0,0 (0)	0,347	0,0 (0)	0,959	0,999
Изжога	28,9 (22)	42,9 (3)	0,982	21,9 (7)	0,938	0,875
Горечь во рту	28,9 (22)	42,9 (3)	0,982	31,3 (10)	0,999	0,998
Снижение аппетита	36,8 (28)	28,6 (2)	0,999	34,4 (11)	0,999	0,998
Боли в области печени	51,3 (39)	50,0 (3)	0,977	40,6 (13)	0,806	0,999
Асцит	0,0 (0)	0,0 (0)	0,999	3,1 (1)	0,959	0,781
Желтуха	2,6 (2)	0,0 (0)	0,777	3,1 (1)	0,944	0,781
Снижение работоспособности	100,0 (76)	100,0 (7)	0,999	100,0 (32)	0,999	0,999
Снижение массы тела	11,8 (9)	42,9 (3)	0,258	9,4 (3)	0,003	0,271
Кожный зуд	9,2 (7)	14,3 (1)	0,994	9,4 (3)	0,300	0,042
Повышение температуры	2,6 (2)	0,0 (0)	0,777	0,0 (0)	0,998	0,999
Артралгии	10,5 (8)	14,3 (1)	0,683	6,3 (2)	0,003	0,999
Холурия	2,6 (2)	0,0 (0)	0,777	3,1 (1)	0,944	0,781
Телеангиоэктазии	3,9 (3)	0,0 (0)	0,937	3,1 (1)	0,979	0,781
Пальмарная эритема	1,3 (1)	0,0 (0)	0,347	0,0 (0)	0,959	0,999
Увеличение печени	43,4 (33)	42,9 (3)	0,976	28,1 (9)	0,494	0,985
Увеличение селезенки	11,8 (9)	0,0 (0)	0,983	3,1 (1)	0,053	0,781

Так, больные с генотипом 1b по сравнению с пациентами с генотипом 3a чаще отмечали артралгии ( $p = 0,003$ ) и снижение массы тела ( $p = 0,003$ ), в то время как тошноту ( $p = 0,001$ ) и кожный зуд ( $p = 0,042$ ) чаще отмечали больные с генотипом 2a. Увеличение селезенки чаще наблюдали у больных с генотипом 1b по сравнению с пациентами, имеющими генотип 3a ( $p = 0,053$ ).

В лабораторных показателях установлено повышение количества альбуминов у пациентов с генотипом 2a ( $p < 0,001$ ) и повышение ГГТП у больных с генотипом 3a ( $p = 0,035$ ).

Среди сонографических признаков у пациентов с генотипом 1b чаще наблюдали такие признаки, как увеличение размеров селезенки ( $p < 0,001$ ) и

частоту встречаемости спленомегалии ( $p < 0,002$ ), увеличение размеров печени ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами с генотипом 3а.

В соответствии с целью и задачами исследования изучены параметры тиреоидного статуса – ТТГ, Т3общ и св, Т4общ и св и «иммунного напряжения в отношении ЩЖ» – Ат-ТПО – как у пациентов основной группы (больные ХГС с патологией щитовидной железы), так и группы сравнения (пациенты с ХГС без патологии щитовидной железы).

Уровни ТТГ и гормонов щитовидной железы в сыворотке крови показаны в таблице 16. Установлено, что средняя концентрация тиреотропного гормона превышает значения в группе сравнения в 3,4 раза, а содержание в крови общего тироксина и общего трийодтиронина превышает аналогичные показатели в основной группе и группе сравнения в 3 и 3,8 раза соответственно. При этом все вышеуказанные средние параметры находятся в пределах физиологических колебаний.

Аналогичные закономерности выявлены при оценке общего содержания трийодтиронина и общего тироксина. Показатель свободного трийодтиронина повышен у 45 % пациентов основной группы и имеет достоверные отличия от группы сравнения.

Таблица 16 – Средние значения уровня ТТГ и гормонов щитовидной железы в группах сравнения ( $M \pm m$ )

Показатель, единицы изменения	Группа 1 (основная) (n = 120)	Группа 2 (сравнения) (n = 98)	Нормативный показатель
ТТГ, мкМЕ/мл	2,10 ± 1,42	2,08 ± 0,15	0,2–3,2
Т3общ, нмоль/л	2,43 ± 1,27	2,10 ± 0,15	1,1–3,0
Т3св, нмоль/л	6,86 ± 0,23	4,91 ± 0,27	2,6–5,7
Т4общ, нмоль/л	108,08 ± 1,25	107,4 ± 2,7	53–158
Т4св, нмоль/л	14,87 ± 5,25	15,0 ± 0,5	10–25
Ат-ТПО, Ед/мл	11,02 ± 4,71	7,5 ± 3,21	до 15
Примечание: при выделенных значениях Р различия достоверны ( $p < 0,05$ ).			

Достоверное повышение уровня свободного трийодтиронина в 1,5 раза по сравнению с группой сравнения отражает наличие дисфункции щитовидной железы. В основной группе повышение уровня ТТГ отмечено у 14,1 % пациентов, а снижение – у 25 %, повышение Т3 и Т4общ – у 12,5 % и 1,6 %, а снижение Т3 – у 6,6 % больных, снижение свободной фракции тироксина – у 15,8 % пациентов и повышение – в 11,3 % случаев, и у 30 % пациентов – наличие антител к тиреопероксидазе. Учитывая повышение уровня Т3 и Т4общ и снижение ТТГ, а также наличие Ат-ТПО, можно предположить, что данные отклонения могут быть обусловлены HCV.

Анализ полученных данных показал повышение уровня ТТГ у 18 % женщин и 11,8 % мужчин и его снижение у 29 % женщин. Повышение Т3общ и Т4общ отмечено у 22 % и 19,6 %, а снижение Т3 также у 13 % женщин, в том числе свободная фракция тироксина была снижена в 19,6 % случаев. Уровень Ат-ТПО превышал нормативные значения у 19,6 % женщин и 18,6 % мужчин. Уровень Т3св у женщин был выше ( $p < 0,05$ ), чем у мужчин.

У женщин с F1 и F2 стадией фиброза уровень Т3св был выше ( $p < 0,05$ ), чем у мужчин в группе сравнения. Результаты анализа представлены на рисунках 8 и 9. Различия по стадиям фиброза были и в 1-й, и во 2-й группе.

Уровень ТТГ в группах исследования оставался в пределах физиологической нормы ( $p > 0,05$ ).

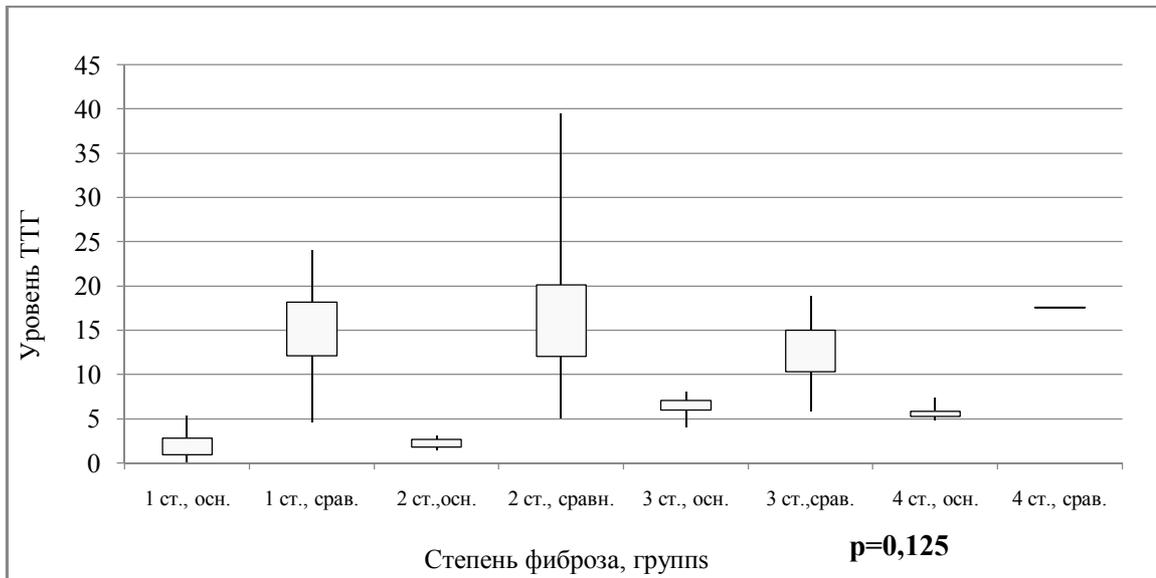


Рисунок 8 – Уровень ТТГ у мужчин и женщин в группах исследования

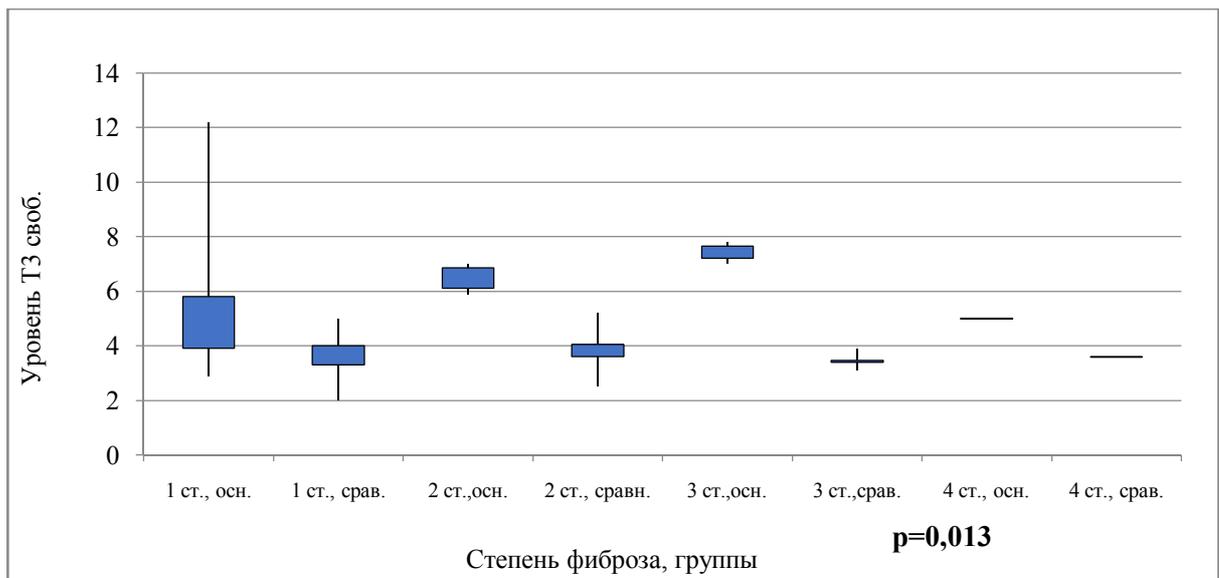


Рисунок 9 – Показатели Т3св в сыворотке крови у мужчин и женщин с разной стадией фиброза печени

У пациентов в возрасте до 40 лет уровень ТТГ был повышен у 13 % пациентов и только у 7,2 % – в возрасте 40 лет и старше. Повышение уровня ТЗобщ и Т4св выявлено в основном у пациентов старше 40 лет (у 11,3 %). При

этом ТЗсв у пациентов старше 40 лет был выше ( $p = 0,05$ ). Уровень Ат-ТПО превышал референтные значения у 20 пациентов старше 40 лет ( $p > 0,05$ ).

У лиц 40 лет и старше со стадией фиброза F1 и F2 уровень гормонов ТЗобщ и ТЗсв был выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов в возрасте до 40 лет и группы сравнения при других стадиях фиброза, а также в среднем между клиническими группами ( $p > 0,05$ ) (таблица 17).

Таблица 17 – Средние показатели ТЗобщ, Т4общ в сыворотке крови у пациентов в зависимости от стадии фиброза (M ± m)

Группы, стадии фиброза		Число больных	Возрастные группы (лет)							
			до 40 лет		старше 40 лет		до 40 лет		старше 40 лет	
			ТЗобщ (N = 1,1–3,0 нмоль/л)		Т4общ (N = 53–158 нмоль/л)		ТЗсв (N = 2,6–5,7 нмоль/л)			
Группа 2 (сравнения) (n = 98)	F1	44	2,09 ± 1,11	2,12 ± 1,12	134,11 ± 3,5	110,6 ± 2,3	4,2 ± 0,4	4,1 ± 0,7		
	F2	76	2,10 ± 1,06	2,09 ± 1,04	137,12 ± 3,6	134,19 ± 3,6	4,4 ± 0,2	4,3 ± 0,5		
Группа 1 (основная) (n = 120)	F1	40	2,41 ± 1,35	2,65 ± 0,12	136,7 ± 3,21	128,11 ± 2,4	4,5 ± 0,12	6,78 ± 0,37	P1 = 0,056 P2 = 0,048	
	F2	38	2,14 ± 1,16	3,48 ± 2,36	138,4 ± 3,09	131,4 ± 3,8	4,2 ± 0,17	6,8 ± 0,38	P1 = 0,045 P2 = 0,053	
	F3	11	2,17 ± 0,35	2,24 ± 1,29	137,18 ± 3,02	121,6 ± 3,2	4,02 ± 0,20	4,3 ± 0,22		
	F4	6	2,21 ± 0,37	2,31 ± 1,21	135,27 ± 3,14	118,4 ± 2,7	4,5 ± 0,14	4,2 ± 0,16		
Примечание: P <sup>1</sup> < 0,05 достоверность различий с основной группой, P <sup>2</sup> < 0,05 достоверность различий с группой сравнения.										

При оценке уровня ТТГ и гормонов щитовидной железы у пациентов обеих клинических групп в зависимости от длительности заболевания, которая с определенной долей вероятности колебалась от 1 года до 20 лет (в среднем  $(9,0 \pm 5,3)$  лет), выделены подгруппы: 1-я подгруппа – длительность заболевания до 5 лет, 2-я подгруппа – давность заболевания более 5 лет.

В основной группе уровень ТТГ был повышен у 19,5 % пациентов с давностью заболевания до 5 лет и у 18,9 % больных с давностью заболевания более 5 лет ( $p > 0,05$ ). Низкие показатели уровня ТТГ отмечены у 4,8 % пациентов 1-й подгруппы и 15,1 % пациентов 2-й подгруппы. Высокие показатели ТЗобщ у 9,7 % и 13,9 % больных соответственно. Содержание Т4общ было повышено в 6,3 % наблюдений у пациентов с длительностью инфицирования более 5 лет. Уровень Ат-ТПО незначительно превышал нормативные значения у 19,5 % пациентов со сроками инфицирования до 5 лет и 18,9 % пациентов со сроком инфицирования более 5 лет ( $p > 0,05$ ) (таблица 18).

Таблица 18 – Средние показатели ТТГ, гормонов щитовидной железы и Ат-ТПО в группах сравнения в зависимости от длительности заболевания ( $M \pm m$ )

Показатель	Группа 1 (основная) (n = 120)		P	Группа 2 (сравнения) (n = 98)		P	Нормативный показатель
	1-я подгруппа (n = 41)	2-я подгруппа (n = 79)		1-я подгруппа (n = 41)	2-я подгруппа (n = 57)		
ТТГ, мкМЕ/мл	$2,11 \pm 1,43$	$2,22 \pm 1,50$	0,54	$2,49 \pm 0,21$	$1,75 \pm 0,19$	0,44	0,2–3,2
ТЗобщ, нмоль/л	$2,40 \pm 1,51$	$2,49 \pm 1,16$	0,53	$2,43 \pm 0,10$	$2,55 \pm 0,22$	0,58	1,1–3,0
ТЗсв, нмоль/л	$2,94 \pm 1,23$	$6,36 \pm 1,32$	0,54	$3,28 \pm 0,05$	$3,32 \pm 0,05$	0,04	2,6–5,7
Т4общ, нмоль/л	$113,88 \pm 28,46$	$104,99 \pm 23,45$	0,34	$109,1 \pm 4,32$	$107,05 \pm 3,67$	0,29	53–158
Т4св, нмоль/л	$14,82 \pm 4,55$	$14,67 \pm 5,77$	0,27	$15,4 \pm 0,78$	$15,0 \pm 0,80$	0,87	10–25

## Продолжение таблицы 18

Показатель	Группа 1 (основная) (n = 120)		P	Группа 2 (сравнения) (n = 98)		P	Нормативный показатель
	1-я подгруппа (n = 41)	2-я подгруппа (n = 79)		1-я подгруппа (n = 41)	2-я подгруппа (n = 57)		
Ат-ТПО, Ед/мл	9,18 ± 4,55	13,55 ± 3,07	0,72	10,9 ± 0,81	11,5 ± 0,61	0,39	до 15

У лиц с длительностью ХГС более 5 лет и степенью фиброза F1 и F2 уровень ТЗсв был выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с давностью заболевания до 5 лет и больных в группе сравнения (таблица 19).

Таблица 19 – Средние показатели ТЗобщ, Т4общ в сыворотке крови у пациентов в группах сравнения в зависимости от стадии фиброза (M ± m)

Группы, стадии фиброза		n	Показатель					
			ТЗобщ (N = 1,1–3,0 нмоль/л)		Т4общ (N = 53–158 нмоль/л)		ТЗсв (2,6–5,7 пмоль/л)	
			1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Группа 2 (сравнения) (n = 98)	F1	41	2,05 ± 1,06	2,10 ± 1,09	133,12 ± 3,6	111,5 ± 2,2	3,2 ± 0,5	4,2 ± 0,5
	F2	79	2,11 ± 1,03	2,08 ± 1,03	136,09 ± 3,8	134,15 ± 3,9	4,2 ± 0,4	4,1 ± 0,9
Группа 1 (основная) (n = 120)	F1	40	2,42 ± 1,36	2,32 ± 0,2	135,8 ± 3,14	131,04 ± 3,2	4,7 ± 0,8	6,69 ± 0,48 P1 = 0,051 P2 = 0,031
	F2	38	2,18 ± 1,11	3,01 ± 0,17	137,7 ± 2,79	132,2 ± 2,29	4,3 ± 0,43	6,79 ± 0,57 P1 = 0,046 P2 = 0,057
	F3	11	2,16 ± 0,34	2,13 ± 1,18	136,09 ± 3,22	134,1 ± 3,04	4,32 ± 0,1	4,2 ± 0,15
	F4	6	2,18 ± 0,26	2,23 ± 1,17	135,17 ± 3,05	132,7 ± 2,34	4,2 ± 0,4	4,2 ± 0,5
Примечание: P <sup>1</sup> < 0,05 достоверность различий в основной группе, P <sup>2</sup> < 0,05 достоверность различий с группой сравнения.								

Анализ полученных результатов у лиц с разными генотипами HCV показал повышение ТТГ у 18,4 % пациентов с генотипом 1b, у 9,3 % – с 3a и 12,5 % – с генотипом вируса 2a. Снижение ТТГ отмечено у 11,8 % пациентов с генотипом вируса 1b и повышение уровня ТЗобщ у пациентов с данным генотипом. У пациентов с 1b генотипом уровень Ат-ТПО был выше ( $p < 0,001$ ), чем у больных с генотипом вируса 3a гепатита С.

При анализе взаимосвязи показателей тиреоидного статуса и клинимоρφологических изменений печени при HCV-инфекции в зависимости от генотипа вируса установлено, что у пациентов с 1b генотипом и фиброзом F1 и F2 уровень гормонов ТЗсв был выше ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с 3a генотипом HCV и больных группы сравнения (таблица 20).

Таблица 20 – Средний уровень ТЗобщ, Т4общ в сыворотке крови у пациентов с разными генотипами HCV в зависимости от стадии фиброза (M ± m)

Группа, стадии фиброза		n	Показатель					
			ТЗобщ 1,1–3,0 нмоль/л		Т4общ 53–158 нмоль/л		ТЗсв 2,6–5,7 пмоль/л	
			генотип 1b	генотип 3a	генотип 1b	генотип 3a	генотип 1b	генотип 3a
Группа 2 (сравнения) (n = 98)	F1	76	2,13 ± 1,08	2,11 ± 1,07	134,11 ± 3,2	115,2 ± 3,3	4,5 ± 0,2	4,3 ± 0,3
	F2	32	2,09 ± 1,05	2,12 ± 1,03	136,05 ± 3,0	134,36 ± 3,9	4,1 ± 0,6	4,4 ± 0,5
Группа 1 (основная) (n = 120)	F1	31	2,11 ± 1,12	2,10 ± 0,21	133,5 ± 3,18	118,20 ± 2,1	6,7 ± 0,36 P1 = 0,051 P2 = 0,036	4,6 ± 0,10
	F2	39	1,13 ± 0,20	2,21 ± 1,04	137,6 ± 3,21	115,3 ± 3,7	6,8 ± 0,28 P1 = 0,032 P2 = 0,030	4,3 ± 0,34
	F3	9	2,01 ± 0,10	2,01 ± 0,12	136,16 ± 3,01	113,6 ± 3,1	4,1 ± 0,7	4,5 ± 0,21
	F4	6	2,18 ± 0,02	2,13 ± 0,37	136,17 ± 3,08	115,2 ± 2,6	4,2 ± 0,6	4,3 ± 0,23
Примечание: P <sup>1</sup> < 0,05 достоверность различий с основной группой, P <sup>2</sup> < 0,05 достоверность различий с контрольной группой.								

### 3.3 Морфологические признаки хронического гепатита С

Всем пациентам с хроническим гепатитом С проводили обследование для оценки стадии фиброза. 25 % пациентам стадия фиброза установлена на основании пункционной биопсии печени, 75 % – на основании фиброэластометрии печени. При интерпретации результатов ФЭМ печени определено соответствие показателей фиброза по шкале МЕТАВИР.

Начальная стадия фиброза (F1) установлена у 60 (50 %) пациентов основной группы и у 42 (42,8 %) пациентов группы сравнения, умеренный фиброз (F2) – у 43 (35,8 %) и 48 (48,9 %), выраженный фиброз (F3) – у 11 (9,1 %) и 7 (7,1 %) пациентов в группах соответственно. Цирроз печени (F4) диагностирован у 6 (5 %) пациентов основной группы и у 1 пациента группы сравнения.

Показатели уровня Т3 и Т4 общ в группах исследования, как и показатели ТТГ, Т3св и Т4св (рисунок 10), у лиц с разной степенью фиброза были в пределах физиологических колебаний. У лиц основной группы со степенью фиброза F1, F2 уровень Т3св был выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Анализ распределения больных по стадиям фиброза в зависимости от возраста и длительности заболевания приведен в таблице 21.

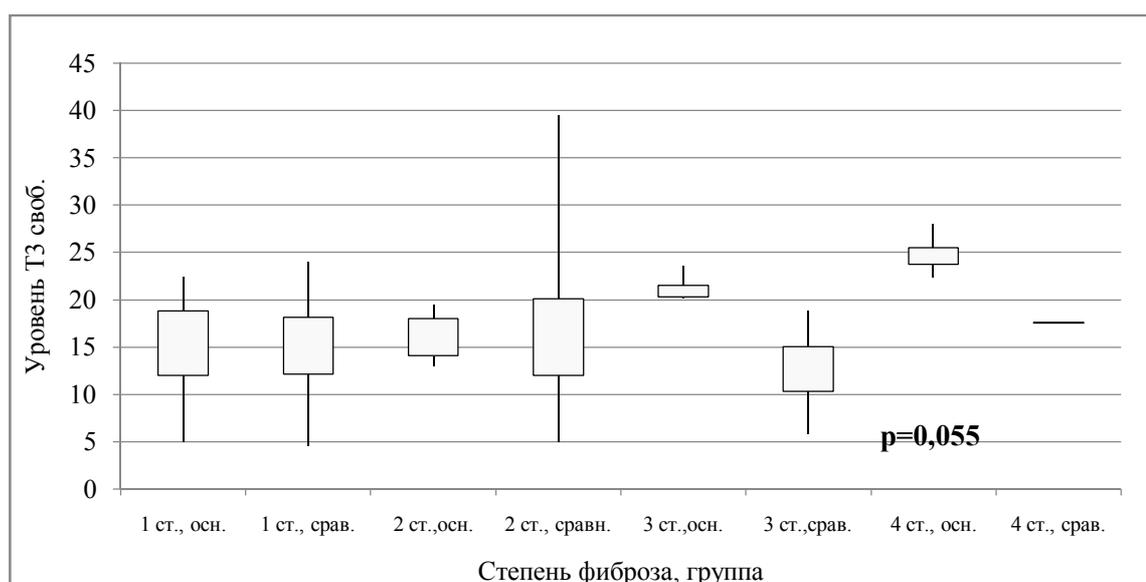


Рисунок 10 – Уровень Т3св в сыворотке крови у больных с ХГС в зависимости от стадии фиброза ( $M \pm m$ )

Таблица 21 – Частота встречаемости стадий фиброза печени и средние показатели возраста и длительности заболевания на разных стадиях фиброза печени у пациентов 1-й (основной) группы ( $X \pm m_x$ )

Стадии фиброза	Группа 1 (основная) (n = 120), абс. / %	Возраст (годы)	Длительность заболевания (годы)
F1	60 (50,0)	$38,9 \pm 7,9$	$7,8 \pm 6,5$
F2	43 (35,8)	$39,5 \pm 11,1$	$7,1 \pm 2,2$
F3	11 (9,1)	$47,2 \pm 4,6$	$10,4 \pm 6,0$
F4	6 (5)	$53,3 \pm 4,0$	$25,1 \pm 3,4$
—	—	$P_{2-3} < 0,05, P_{2-4} < 0,05$	$P_{1,2,3-4} < 0,005$

У пациентов с длительностью заболевания более 5 лет чаще ( $p < 0,05$ ) выявлялся умеренный фиброз (F2) – в  $(42 \pm 3) \%$  случаев по сравнению с  $(17 \pm 2) \%$  у пациентов с со сроками заболевания менее 5 лет. Отмечена корреляционная связь между стадией фиброза и возрастом пациентов ( $r = 0,42, p < 0,05$ ). Средняя прямая связь имела между выраженностью фиброза и возрастом пациентов (старше 40 лет,  $r = 0,50, p < 0,05$ ) и длительностью болезни (более 5 лет,  $r = 0,52, p < 0,005$ ). У пациентов старше 40 лет преобладал умеренный фиброз (F2) – в  $(50 \pm 4) \%$  случаев по сравнению с пациентами моложе 40 лет –  $(22 \pm 5) \%$  ( $p < 0,001$ ) (рисунок 11).

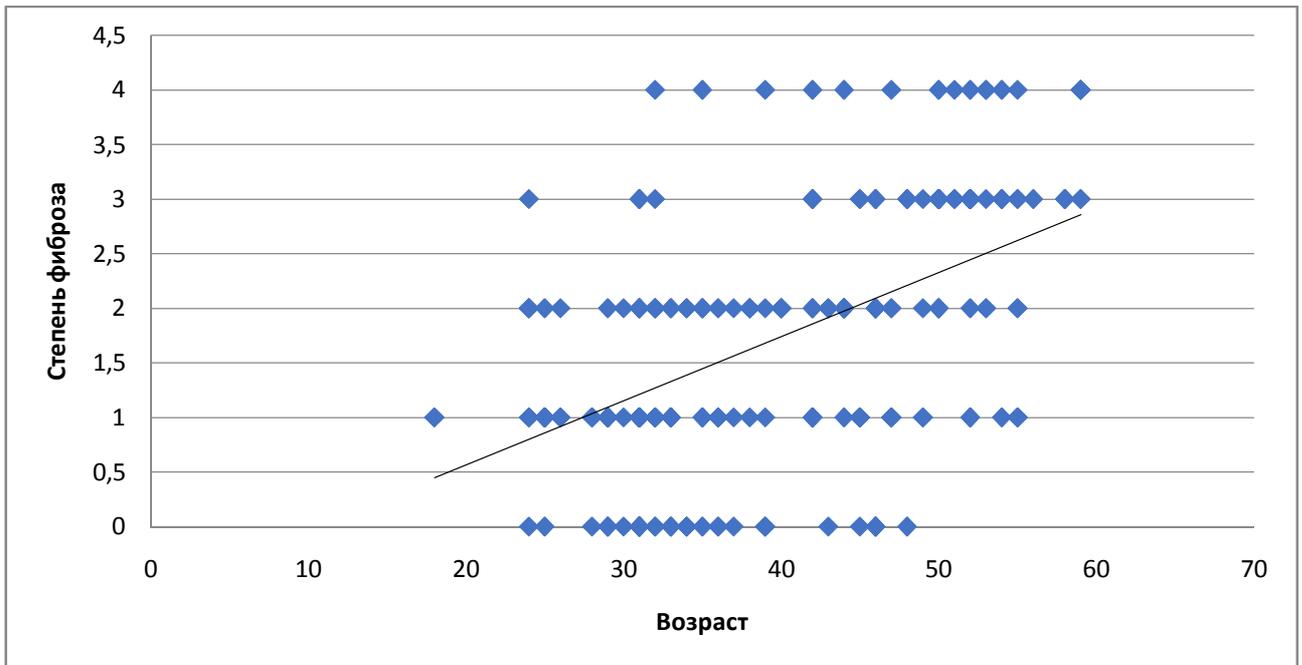


Рисунок 11 – Поле корреляции и график парной регрессии зависимости стадии фиброза от возраста пациентов

Для построения парной линейной модели  $Y_T = a + b \cdot X_1$  зависимости степени фиброза (Y) от возраста ( $X_1$ ) использовали программу РЕГРЕССИЯ (Данные / Анализ данных). В качестве «входного интервала X» показано значение фактора  $X_1$ . Модель парной регрессии зависимости степени фиброза (Y) от возраста ( $X_1$ ) построена, ее уравнение имеет вид

$$Y_T = -0.6063 + 0.0587 \cdot X_1$$

Коэффициент регрессии составил  $b = 0,0577$ , следовательно, при увеличении возраста ( $X_1$ ) на 1 год степень фиброза (Y) увеличивается в среднем на 0,0587.

Коэффициент корреляции  $r = 0,5087$ , зависимость является заметной. Таким образом, модель парной регрессии зависимости стадии фиброза (Y) от длительности заболевания ( $X_2$ ) построена, ее уравнение имеет вид

$$Y_T = 0.6327 + 0.1077 \cdot X_1$$

Коэффициент регрессии  $b = 0,1077$ , следовательно, при увеличении длительности заболевания ( $X_2$ ) на один год степень фиброза ( $Y$ ) увеличивается в среднем на 0,1077. Коэффициент корреляции  $r = 0,5409$ , зависимость является заметной (рисунки 11 и 12).

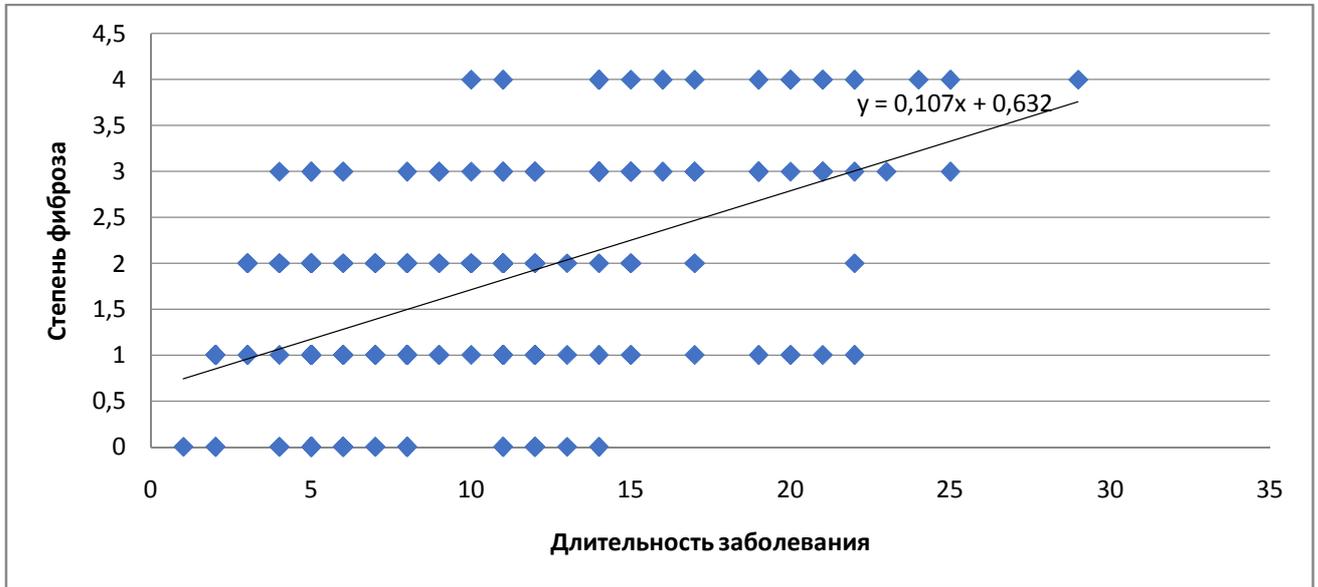


Рисунок 12 – Поле корреляции и график парной регрессии зависимости стадии фиброза от длительности заболевания

Полученные результаты сопоставимы с данными Ш. Шерлок (2003) и Т. Roynard et al. (2000) о влиянии возраста на темпы прогрессирования ХВГ [57, 86].

По стадиям фиброза печени – легкий фиброз (F0–1) установлен у 42,3 % мужчин и у 49,1 % женщин, умеренный фиброз (F2–3) преобладал у мужчин по сравнению с женщинами (50,8 % и 40,9 % соответственно,  $p > 0,05$ ). Выраженный фиброз (F4) установлен у 3,2 % женщин и у 6,7 % мужчин, что еще раз подтверждает, что мужской пол является независимым фактором, определяющим темпы прогрессирования степени фиброза при ХГС, что не противоречит данным В. Т. Ивашкина и соавт. (2017), Т. М. Игнатова (2000), Ш. Шерлок и соавт. (2003), Т. Roynard et al. (2000) [20, 41, 57, 86].

У 34 (28,3 %) пациентов основной группы установлен гепатит с минимальной биохимической активностью, у 22 (18,3 %) – со слабовыраженной активностью, у 53,3 % пациентов – с умеренной и только у 2,5 % пациентов – с высокой биохимической активностью (рисунок 13).

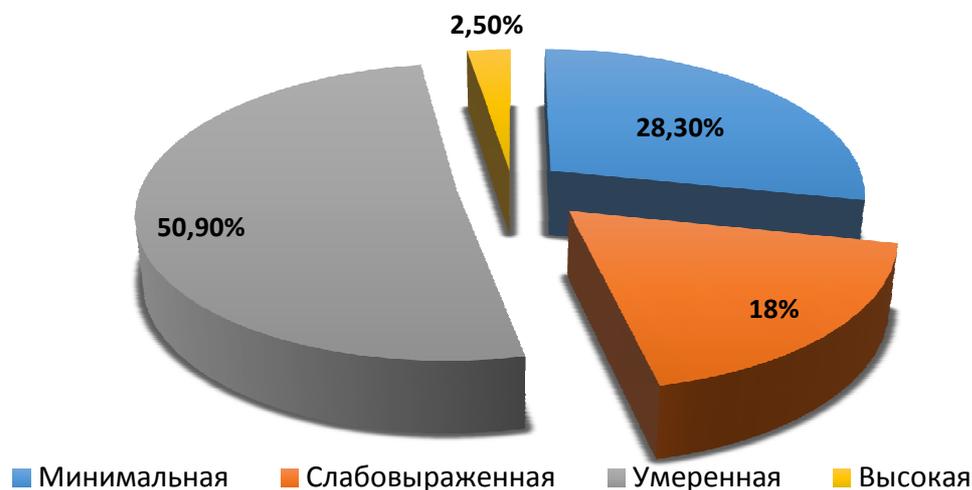


Рисунок 13 – Биохимическая активность хронического гепатита С у пациентов основной группы

Следует отметить, что наличие дисфункции щитовидной железы никак не влияет на активность воспалительного процесса и морфологическую картину печени при ХГС. При этом степень фиброза значимо коррелировала и со степенью активности патологического процесса в печени – отмечено соответствие степени биохимической активности процесса (по активности АЛТ) и плотности печеночной ткани при эластографии печени (в кПа) стадии фиброза по шкале Метавир (таблица 22).

У пациентов основной группы с 1b генотипом установлено наличие фиброза: фиброза F1 у 22 (28,9 %) пациентов, фиброза F2 – у 28 (36,8 %), фиброза F3 – у 9 (11,8 %) и фиброза F4 – у 4 (5,2 %) пациентов. У пациентов с 3a генотипом: фиброз F1 – у 9 (28,1 %), фиброз F2 – у 11 (34,3 %) и фиброз F4 – у 2 (6,2 %) пациентов. У пациентов с 2a генотипом установлен только фиброз F1.

Таблица 22 – Соотношение биохимической активности и стадии фиброза печени при ХГС ( $X \pm m_x$ )

Стадии ХГС (фиброза)	АЛТ (Ед/л)	Результаты эластографии (кПа)
F1	92,3 ± 44,4*	6,6 ± 0,3*
F2	141,1 ± 73,6	9,2 ± 0,5
F3	138,7 ± 56,63	12,6 ± 0,9
F4	94,3 ± 15,83	15,4 ± 0,3
Примечание: *P1,2–3 < 0,05, P1–4 < 0,01.		

## РЕЗЮМЕ

В результате исследования у пациентов основной группы (с дисфункцией щитовидной железы) у половины больных преобладали явления астеновегетативного синдрома, у остальных – в сочетании с диспепсическим и (или) артралгическим синдромом. У четверти пациентов в группе сравнения отмечено бессиндромное течение заболевания, а у остальных пациентов клинические проявления были менее выраженными. Такие проявления, как слабость, снижение работоспособности, боли в области печени, снижение массы тела ( $p < 0,05$ ), увеличение размеров печени ( $p = 0,025$ ), диффузно-неоднородные изменения структуры печени ( $p < 0,05$ ), преобладали у лиц основной группы.

В обеих группах исследования такой клинический признак, как гепатомегалия, чаще наблюдали у мужчин, чем у женщин. Пациенты основной группы старше 40 лет чаще предъявляли жалобы на признаки астенического синдрома ( $p < 0,05$ ), однако такие проявления, как умеренная гепатомегалия и спленомегалия, преобладали у пациентов старше 40 лет в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Боли в области печени ( $p < 0,05$ ), увеличение печени отмечены у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет, в то время как снижение массы тела и артралгии отмечали у пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет. У пациентов с длительностью заболевания более 5 лет преобладали признаки умеренного фиброза (F2) ( $p < 0,05$ ). Установлена сильная прямая корреляционная

связь между выраженностью стадии фиброза печени, возрастом пациентов и длительностью заболевания.

У пациентов с 1b генотипом HCV по сравнению с пациентами с 3a генотипом преобладали такие клинические признаки, как артралгии ( $p = 0,003$ ), снижение массы тела ( $p = 0,003$ ), увеличение размеров печени ( $p = 0,05$ ) и селезенки ( $p = 0,053$ ), в то время как тошнота ( $p = 0,001$ ) и кожный зуд ( $p = 0,042$ ) чаще отмечались у пациентов с 3a генотипом.

В основной клинической группе – при наличии признаков дисфункции щитовидной железы – отмечено более выраженное течение хронического гепатита С, как клинически, так и по показателям лабораторных и инструментальных методов исследования.

Уровень тиреотропного гормона у пациентов основной группы превышал значения в группе сравнения в 3,4 раза, а содержание в крови общего тироксина и общего трийодтиронина достоверно превышало аналогичные показатели в 3 и 3,8 раза соответственно. Аналогичные закономерности выявлены при оценке общего содержания трийодтиронина и общего тироксина. Уровень свободного трийодтиронина был повышен у 45 % пациентов основной группы и имел достоверные отличия от группы сравнения.

В результате проведенного исследования выявлено достоверное повышение уровня свободного трийодтиронина в 1,5 раза по сравнению с группой сравнения и наличие тенденции к гормональной дисфункции щитовидной железы. Вместе с тем у ряда пациентов выявлены отклонения ТТГ, Т3 и Т4общ и Т3 от физиологических колебаний. Антитела к тиреопероксидазе выявлены у 30 % пациентов. Учитывая повышение уровня Т3 и Т4общ и снижение ТТГ, а также наличие Ат-ТПО, можно предположить, что данные отклонения могут быть обусловлены ХГС.

Проявлениями дисфункции щитовидной железы явились манифестный и субклинический (латентный) гипотиреоз и реже тиреотоксикоз (только у 1 пациентки).

По УЗИ диагностированы диффузные изменения структуры щитовидной железы, у четверти больных – узловые изменения структуры (*glandula thyreoidea*) и у 13,3 % пациентов – кисты в ткани ЩЖ.

При анализе взаимосвязи между уровнями Т3 и Т4 в группах с разной степенью фиброза различий не установлено. При этом уровень Т3св был достоверно выше у лиц с фиброзом F1 и F2.

Различий уровня гормонов щитовидной железы при ХГС в зависимости от пола не установлено. Однако у женщин при фиброзе F1 уровень Т3общ и Т3св был достоверно выше, чем у мужчин основной группы, а также у мужчин и женщин группы сравнения.

У пациентов в возрасте старше 40 лет достоверно чаще установлены повышенные уровни Т3св, Т3общ и Т4св и снижение Т4св.

Отмечено, что у пациентов с 1b генотипом HCV содержание Т3общ и Т3св, количество Ат-ТПО, а у лиц с фиброзом F1 и F2 уровень гормонов Т3св были достоверно выше, чем у пациентов с генотипом 3a.

Таким образом, в результате проведенных исследований получены данные о развитии дисфункции щитовидной железы на фоне ХГС. Полученные данные также свидетельствуют о том, что хроническая HCV-инфекция может быть связана с развитием аутоиммунного поражения щитовидной железы и сопровождаться проявлениями как субклинического, так и манифестного гипотиреоза.

## ГЛАВА 4 ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ С

### 4.1 Алгоритм разработки прогностической шкалы

При определении прогностической ценности факторов риска развития дисфункции щитовидной железы при ХГС использовали математические методы, разработанные в соответствии с принципами доказательной медицины и используемые при проведении медицинских научных исследований. Во избежание неоправданного увеличения объема диссертации математические расчеты по всем анализируемым факторам риска не приводятся, методика проведенных вычислений изложена в специальной литературе (Герасимов А. И., 2007; Брюс П., Брюс Э., 2018).

Первоначально были определены критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска, в частности вычислены числовые значения и установлен уровень значимости (уровень достоверности) следующих критериев:

- критерий Хи-квадрат;
- критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса;
- критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие;
- точный критерий Фишера (двусторонний).

Также определены критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом:

- критерий  $\phi$ ;
- критерий  $V$  Крамера;
- критерий  $K$  Чупрова\*;
- коэффициент сопряженности Пирсона ( $C$ );
- нормированное значение коэффициента Пирсона ( $C'$ ).

Интерпретация полученных значений производилась согласно рекомендациям Rea&Parker, сила связи между фактором риска и исходом оценивалась как слабая, средняя, относительно сильная, сильная.

После расчета прогностической ценности факторов риска развития дисфункции щитовидной железы при хроническом гепатите С и оценки силы связи между фактором риска и исходом определили факторы риска, которые имеют прогностическое значение, и продемонстрировали, как минимум, среднюю по силе связь между фактором риска и исходом, то есть наличием дисфункции щитовидной железы.

Установленные факторы риска располагали по степени их прогностической ценности и оценивали в баллах с разницей (шагом) в 1–2 балла при значениях от 1 до 7 баллов.

Затем проводили ретроспективную оценку в соответствии с проектом шкалы пациентов как основной, так и контрольной группы. В соответствии с полученными результатами определяли степень вероятности развития (наличия) патологии щитовидной железы у пациентов с гепатитом С: 0–7 баллов – низкая вероятность, 8–17 – средняя вероятность и 17 и более – высокая вероятность.

Были выделены и включены в прогностическую шкалу следующие факторы риска:

- 1) повышение активности трансаминаз – более чем в 2 раза;
- 2) низкий индекс массы тела – менее 18;
- 3) длительность заболевания – более 5 лет;
- 4) генотип вируса I<sub>b</sub>;
- 5) терапия в интерферонсодержащем режиме.

Для фактора риска «повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза» был определен показатель относительного риска при помощи исходной таблицы (таблица 23)

Таблица 23 – Четырехпольная таблица для определения RR, фактор риска «повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза»

Повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза	Группа 1 (n = 120) Исход есть	Группа 2 (n = 98) Исхода нет	Всего
Фактор риска есть (1)	91	24	115
Фактор риска отсутствует (0)	29	74	103
Всего	120	98	218

При этом были получены следующие результаты для фактора «повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза»:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,791
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,282
Относительный риск (RR)	2,810
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,165
Нижняя граница 95 %-ного ДИ (CI)	2,036
Верхняя граница 95 %-ного ДИ (CI)	3,880
Снижение относительного риска (RRR)	1,810
Разность рисков (RD)	0,510
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	1,962
Чувствительность (Se)	0,758
Специфичность (Sp)	0,755

Показатель относительного риска равен 2,810, данный фактор повышает частоту исходов (прямая связь), то есть повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза повышает вероятность развития дисфункции щитовидной железы при хроническом гепатите С, то есть является реальным фактором риска.

Поскольку границы 95 %-ного доверительного интервала – 2,036 и 3,880 – находились по одну сторону от 1, можно сделать вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором риска «повышение активности

трансаминаз более чем в 2 раза» и исходом – развитием дисфункции щитовидной железы – с вероятностью ошибки  $p < 0,05$ .

При расчете отношения шансов для фактора риска «повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза» исходным материалом для компьютерной статистической обработки послужила таблица 24.

Таблица 24 – Исходная таблица для определения OR, фактор риска «повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза»

Повышение уровня трансаминаз более чем в 2 раза	Фактор риска есть	Фактора риска нет	Всего
Группа 1 (исход есть)	91	29	120
Группа 2 (исхода нет)	24	74	98
Всего	115	103	218

При этом были получены следующие результаты для фактора «повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза»:

Шанс найти фактор риска в основной группе	3,138
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,324
Отношение шансов (OR)	9,675
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,317
Нижняя граница 95 %-ного ДИ (CI)	5,195
Верхняя граница 95 %-ного ДИ (CI)	18,018

Рассчитанное отношение шансов равно 9,675, то есть значительно превышает 1, таким образом, шансы обнаружить фактор риска больше в группе с наличием исхода. Следовательно, фактор имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода, а повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза напрямую связано с вероятностью развития дисфункции щитовидной железы.

Нижняя граница 95 % CI равна 5,195, верхняя – 18,018, то есть выявленная прямая связь статистически достоверна ( $p < 0,01$ ).

Для оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска «повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза» и оценки

силы связи между фактором риска и исходом нами был проведен анализ четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев (таблицы 25 и 26).

Таблица 25 – Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска «повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза»

Наименование критерия	Значение критерия	Уровень значимости (достоверности) P
Критерий Хи-квадрат	57,056	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	55,014	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	59,727	$p < 0,01$
Точный критерий Фишера (двусторонний)	NaN	$p > 0,05$
Минимальное значение ожидаемого явления 46,30		

Таблица 26 – Критерии оценки силы связи между фактором риска «повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза» и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий $V$ Крамера Критерий $K$ Чупрова**	0,512	относительно сильная
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,455	относительно сильная
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,644	сильная
Примечание: * интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker; ** для четырехпольной таблицы, используемой в данной методике вычислений, все три критерия ( $\phi$ , Крамера, Чупрова) принимают одно и то же значение.		

Таким образом, при определении различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска «повышение активности трансаминаз более чем в

2 раза» по критериям Хи-квадрат с поправкой Йейтса и Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие значимость фактора риска достоверна ( $p < 0,01$ ). В то же время при определении точного критерия Фишера (двустороннего) значимость анализируемого фактора риска недостоверна ( $p > 0,05$ ). Значения критериев: критерий  $\phi$ , V Крамера, K Чупрова, коэффициент сопряженности Пирсона (C) – позволяют оценить силу связи между фактором риска «повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза» и исходом – развитием дисфункции щитовидной железы – как относительно сильную величину нормированного значения коэффициента Пирсона (C') – как сильную.

Для фактора риска «низкий индекс массы тела» был определен показатель относительного риска при помощи следующей исходной таблицы (таблица 27)

Таблица 27 – Четырехпольная таблица для определения RR, фактор риска «низкий индекс массы тела»

Низкий индекс массы тела	Группа 1 (основная)	Группа 2 (сравнения)	Всего
	(n = 120) Исход есть	(n = 98) Исхода нет	
Фактор риска есть (1)	39	10	49
Фактор риска отсутствует (0)	81	88	169
Всего	120	98	218

Были получены следующие результаты показателей информативности RR фактора риска «низкий индекс массы тела»:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,796
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,479
Относительный риск (RR)	1,661
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,108
Нижняя граница 95 %-ного ДИ (CI)	1,344
Верхняя граница 95 %-ного ДИ (CI)	2,052
Снижение относительного риска (RRR)	0,661
Разность рисков (RD)	0,317

Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	3,158
Чувствительность (Se)	0,325
Специфичность (Sp)	0,898

Показатель относительного риска равен 1,661, данный фактор повышает частоту исходов (прямая связь), то есть низкий индекс массы тела повышает вероятность развития дисфункции щитовидной железы при ХГС, следовательно, является реальным фактором риска.

Поскольку границы 95 %-ного доверительного интервала – 1,344 и 2,052 – находились по одну сторону от 1, можно сделать вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором риска «низкий индекс массы тела» и исходом – развитием дисфункции щитовидной железы ( $p < 0,05$ ).

При расчете отношения шансов для фактора риска «низкий индекс массы тела» исходным материалом для компьютерной статистической обработки послужила таблица 28.

Таблица 28 – Исходная таблица для определения OR, фактор риска «низкий индекс массы тела»

Низкий индекс массы тела	Фактор риска есть	Фактора риска нет	Всего
Группа 1 (основная) (исход есть)	39	81	120
Группа 2 (сравнения) (исхода нет)	10	88	98
Всего	49	169	218

В результате проведенных вычислений получены следующие результаты показателей информативности OR фактора риска «низкий индекс массы тела»:

Шанс найти фактор риска в основной группе	0,481
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,114
Отношение шансов (OR)	4,237
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,386
Нижняя граница 95 %-ного ДИ (CI)	1,987
Верхняя граница 95 %-ного ДИ (CI)	9,037

Отношение шансов (4,237) значительно превышает 1, то есть низкий индекс массы тела напрямую связан с вероятностью развития дисфункции щитовидной железы (границы 95 %-ного ДИ 1,987–9,037,  $p < 0,05$ ).

Для оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска «низкий индекс массы тела» и оценки силы связи между фактором риска и исходом был проведен анализ четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев (таблицы 29 и 30).

Таблица 29 – Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска «низкий индекс массы тела»

Наименование критерия	Значение критерия	P
Критерий Хи-квадрат	15,390	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	14,137	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	16,406	$p < 0,01$
Точный критерий Фишера (двусторонний)	NaN	$P > 0,05$
Минимальное значение ожидаемого явления – 22,03		

Таблица 30 – Критерии оценки силы связи между фактором риска «низкий индекс массы тела» и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий К Чупрова**	0,266	средняя
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,257	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,363	средняя
<p>Примечание:</p> <p>* – интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea&amp;Parker;</p> <p>** – для четырехпольной таблицы, используемой в данной методике вычислений, все три критерия (<math>\phi</math>, Крамера, Чупрова) принимают одно и то же значение.</p>		

При определении различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска «низкий индекс массы тела» по критериям Хи-квадрат с поправкой Йейтса и Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие значимость фактора риска менее  $p < 0,01$ . При определении точного критерия Фишера (двустороннего) значимость анализируемого фактора риска  $p > 0,05$ . Значения критериев  $\phi$ , V Крамера, К Чупрова, коэффициент сопряженности Пирсона (C) и нормированное значение коэффициента Пирсона (C') позволяют оценить силу связи между фактором риска «низкий индекс массы тела» и исходом – развитием патологии щитовидной железы – как среднюю.

Для фактора риска «длительность заболевания более 5 лет» относительный риск представлен в таблице 31.

Таблица 31 – Четырехпольная таблица для определения RR, фактор риска «длительность заболевания более 5 лет»

Длительность инфицирования более 5 лет	Группа 1 (основная) (n = 120) Исход есть	Группа 2 (сравнения) (n = 98) Исхода нет	Всего
Фактор риска есть (1)	47	21	68
Фактор риска отсутствует (0)	73	77	150
Всего	120	98	218

Результаты определения показателей информативности RR фактора риска «длительность заболевания более 5 лет»:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,691
Абсолютный риск в группе сравнения (CER)	0,487
Относительный риск (RR)	1,420
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,117
Нижняя граница 95 %-ного ДИ (CI)	1,130
Верхняя граница 95 %-ного ДИ (CI)	1,785
Снижение относительного риска (RRR)	0,420
Разность рисков (RD)	0,205
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	2,225
Чувствительность (Se)	0,175
Специфичность (Sp)	0,990

Показатель относительного риска равен 1,420, данный фактор повышает частоту исходов (прямая связь), то есть длительность заболевания более 5 лет повышает вероятность развития дисфункции щитовидной железы при ХГС, следовательно, является фактором риска.

Поскольку границы 95 %-ного доверительного интервала (1,601–2,231) находились по одну сторону от 1, можно сделать вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором риска «длительность заболевания более 5 лет» и исходом – развитием дисфункции щитовидной железы – с вероятностью ошибки  $p < 0,05$ .

При расчете отношения шансов для фактора риска «длительность заболевания более 5 лет» исходным материалом для компьютерной статистической обработки послужила таблица 32.

Результаты определения показателей информативности OR фактора риска «длительность заболевания более 5 лет»:

Шанс найти фактор риска в основной группе	0,644
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,273
Отношение шансов (OR)	2,361
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,309
Нижняя граница 95 %-ного ДИ (CI)	1,288
Верхняя граница 95 %-ного ДИ (CI)	4,327

Таблица 32 – Исходная таблица для определения OR, фактор риска «длительность заболевания более 5 лет»

Длительность инфицирования более 5 лет	Фактор риска есть	Фактора риска нет	Всего
Группа 1 (основная) (исход есть)	47	73	120
Группа 2 (сравнения) (исхода нет)	21	77	98
Всего	68	150	218

Отношение шансов (2,361) более 1 указывает на значение данного фактора риска (длительность заболевания более 5 лет) с вероятностью развития дисфункции щитовидной железы (доверительный интервал 95 % 1,288–4,327,  $p < 0,05$ ).

Оценка значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска «длительность заболевания более 5 лет» и оценка силы связи между фактором риска и исходом проведены с использованием непараметрических статистических критериев в таблицах 33, 34.

Таблица 33 – Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска «длительность заболевания более 5 лет»

Наименование критерия	Значение критерия	P
Критерий Хи-квадрат	7,908	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	7,103	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	8,081	$p < 0,01$
Точный критерий Фишера (двусторонний)	NaN	$p > 0,05$
Минимальное значение ожидаемого явления – 30,57		

По критериям Хи-квадрат с поправкой Йейтса и Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие при определении различий исходов в зависимости от фактора риска «длительность заболевания более 5 лет» значимость фактора риска достоверна ( $p < 0,01$ ). При определении точного критерия Фишера (двустороннего) значимость анализируемого фактора риска  $p > 0,05$ . Значения критериев: критерий  $\phi$ , V Крамера, K Чупрова, коэффициент сопряженности Пирсона (C) – позволяют оценить силу связи между фактором риска «длительность заболевания более 5 лет» и исходом – развитием дисфункции щитовидной железы – как слабую, а величину нормированного значение коэффициента Пирсона (C') – как среднюю.

Таблица 34 – Критерии оценки силы связи между фактором риска «длительность заболевания более 5 лет» и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий $V$ Крамера Критерий $K$ Чупрова**	0,190	слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,187	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,265	средняя
<p>Примечание:</p> <p>* – интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea&amp;Parker</p> <p>** – для четырехпольной таблицы, используемой в данной методике вычислений, все три критерия (<math>\phi</math>, Крамера, Чупрова) принимают одно и то же значение.</p>		

Для четвертого фактора риска «генотип вируса Ib» показатель относительного риска представлен в исходной таблице (Таблица 35) и получены следующие результаты.

Таблица 35 – Четырехпольная таблица для определения RR, фактор риска «генотип вируса Ib»

Генотип вируса Ib	Группа 1 (основная)	Группа 2 (сравнения)	Всего
	(n = 120) Исход есть	(n = 98) Исхода нет	
Фактор риска есть (1)	76	46	122
Фактор риска отсутствует (0)	44	52	96
Всего	120	98	218

Результаты определения показателей информативности RR фактора риска «генотип вируса Ib»:

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,623
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,458
Относительный риск (RR)	1,359

Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,131
Нижняя граница 95 %-ного ДИ (CI)	1,051
Верхняя граница 95 %-ного ДИ (CI)	1,758
Снижение относительного риска (RRR)	0,359
Разность рисков (RD)	0,165
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	6,075
Чувствительность (Se)	0,633
Специфичность (Sp)	0,531

Показатель относительного риска 1,359 указывает, что данный фактор повышает частоту исхода (прямая связь) и вероятность развития дисфункции щитовидной железы, то есть является реальным фактором риска.

Поскольку границы 95 %-ного доверительного интервала – 1,051 и 1,758 – находились по одну сторону от 1, то выявленная связь между фактором риска «генотип вируса I<sub>b</sub>» и исходом – развитием дисфункции щитовидной железы – имеет вероятность ошибки  $p < 0,05$ .

При расчете отношения шансов для фактора риска «генотип вируса I<sub>b</sub>» исходным материалом для компьютерной статистической обработки послужила таблица 36.

Таблица 36 – Исходная таблица для определения OR, фактор риска «генотип вируса I<sub>b</sub>»

Генотип вируса I <sub>b</sub>	Фактор риска есть	Фактора риска нет	Всего
Группа 1 (основная) (исход есть)	76	44	120
Группа 2 (сравнения) (исхода нет)	46	52	98
Всего	122	96	218

Результаты определения показателей информативности OR фактора риска «генотип вируса I<sub>b</sub>»:

Шанс найти фактор риска в основной группе	1,727
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,885

Отношение шансов (OR)	1,953
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,277
Нижняя граница 95 %-го ДИ (CI)	1,134
Верхняя граница 95 %-го ДИ (CI)	3,362

Рассчитанное отношение шансов равно 1,953, то есть значительно превышает 1, таким образом, шансы обнаружить фактор риска выше в группе с наличием исхода. Следовательно, фактор имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода, наличие генотипа вируса Ib напрямую связано с вероятностью развития дисфункции щитовидной железы. Нижняя граница 95 % CI равна 1,134, верхняя – 3,362, то есть выявленная прямая связь статистически достоверна ( $p < 0,05$ ).

Значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска «генотип вируса Ib» и сила связи между фактором риска и исходом с использованием непараметрических статистических критериев приведены в четырехпольных таблицах (таблицы 37 и 38).

Таблица 37 – Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска «генотип вируса Ib»

Наименование критерия	Значение критерия	P
Критерий Хи-квадрат	5,883	$p < 0,05$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	5,237	$p < 0,05$
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	5,897	$p < 0,05$
Точный критерий Фишера (двусторонний)	NaN	$p > 0,05$
Минимальное значение ожидаемого явления – 43,16		

Таблица 38 – Критерии оценки силы связи между фактором риска «генотип вируса Іb» и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий К Чупрова**	0,164	слабая
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,162	слабая
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,229	средняя
<p>Примечание:</p> <p>* – интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea &amp; Parker;</p> <p>** – для четырехпольной таблицы, используемой в данной методике вычислений, все три критерия (<math>\phi</math>, Крамера, Чупрова) принимают одно и то же значение.</p>		

При определении различий исходов от воздействия фактора риска «генотип вируса Іb» по критериям Хи-квадрат с поправкой Йейтса и Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие значимость фактора риска  $p < 0,05$ . В то же время при определении точного критерия Фишера (двустороннего) значимость анализируемого фактора риска недостоверна ( $p > 0,05$ ). Значения критериев: критерий  $\phi$ , V Крамера, К Чупрова, коэффициент сопряженности Пирсона (C) – позволяют оценить силу связи между фактором риска «генотип вируса Іb» и исходом – развитием дисфункции щитовидной железы – как слабую, а величину нормированного значения коэффициента Пирсона (C') – как среднюю.

Для пятого фактора риска «терапия в интерферонсодержащем режиме» показатель относительного риска представлен в исходных таблицах (Таблица 39).

Таблица 39 – Четырехпольная таблица для определения RR, фактор риска «терапия в интерферонсодержащем режиме»

Терапия в интерферонсодержащем режиме	Группа 1 (основная) (n = 120) Исход есть	Группа 2 (сравнения) (n = 98) Исхода нет	Всего
Фактор риска есть (1)	48	17	65
Фактор риска отсутствует (0)	72	81	153
Всего	120	98	218

Результаты определения показателей информативности RR фактора риска «терапия в интерферонсодержащем режиме»

Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,738
Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	0,471
Относительный риск (RR)	1,569
Стандартная ошибка относительного риска (S)	0,113
Нижняя граница 95 %-го ДИ (CI)	1,257
Верхняя граница 95 %-го ДИ (CI)	1,959
Снижение относительного риска (RRR)	0,569
Разность рисков (RD)	0,268
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	3,733
Чувствительность (Se)	0,400
Специфичность (Sp)	0,827

Показатель относительного риска 1,569 повышает частоту исхода (прямая связь), то есть применение терапии в интерферонсодержащем режиме повышает вероятность развития дисфункции щитовидной железы.

Поскольку границы 95 %-го доверительного интервала – 1,257 и 1,959 – находились по одну сторону от 1, можно сделать вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором риска «терапия в интерферонсодержащем режиме» и исходом – развитием дисфункции щитовидной железы – с вероятностью ошибки  $p < 0,05$ .

Расчет отношения шансов для фактора риска «терапия в интерферонсодержащем режиме» представлен в таблице 40.

Таблица 40 – Исходная таблица для определения OR, фактор риска «терапия в интерферонсодержащем режиме»

Терапия в интерферонсодержащем режиме	Фактор риска есть	Фактора риска нет	Всего
Группа 1 (основная) (исход есть)	76	44	120
Группа 2 (сравнения) (исхода нет)	46	52	98
Всего	65	153	218

Результаты определения показателей информативности OR фактора риска «терапия в интерферонсодержащем режиме»:

Шанс найти фактор риска в основной группе	0,667
Шанс найти фактор риска в контрольной группе	0,210
Отношение шансов (OR)	3,176
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,325
Нижняя граница 95 %-ного ДИ (CI)	1,679
Верхняя граница 95 %-ного ДИ (CI)	6,011

Отношение шансов (3,176) значительно превышает 1, то есть данный фактор имеет прямую связь с развитием дисфункции щитовидной железы (доверительный интервал 95 % 1,679–6,011,  $p < 0,05$ ).

Оценки значимости различий данного фактора риска «терапия в интерферонсодержащем режиме» и силы связи с использованием непараметрических статистических критериев приведены в четырехпольных таблицах (таблицы 41 и 42).

Таблица 41 – Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска «терапия в интерферонсодержащем режиме»

Наименование критерия	Значение критерия	P
Критерий Хи-квадрат	13,229	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	12,168	$p < 0,01$
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	13,709	$< 0,01$
Точный критерий Фишера (двусторонний)	NaN	$P > 0,05$
Минимальное значение ожидаемого явления – 29,22		

По критериям Хи-квадрат с поправкой Йейтса и Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие значимость фактора риска «терапия в интерферонсодержащем режиме» достоверна ( $p < 0,01$ ). При определении точного критерия Фишера (двустороннего) значимость анализируемого фактора риска  $> 0,05$ . Значения критериев: критерий  $\phi$ , V. Крамера, К. Чупрова, коэффициент сопряженности Пирсона (C) – и нормированного значения коэффициента Пирсона (C') позволяют оценить силу связи между фактором риска «терапия в интерферонсодержащем режиме» и исходом – развитием дисфункции щитовидной железы – как среднюю.

Таблица 42 – Критерии оценки силы связи между фактором риска «генотип вируса Ib» и исходом

Наименование критерия	Значение критерия	Сила связи*
Критерий $\phi$ Критерий V Крамера Критерий К Чупрова**	0,246	средняя
Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,239	средняя
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C')	0,338	средняя
Примечания: * – интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker; ** – для четырехпольной таблицы, используемой в данной методике вычислений, все три критерия ( $\phi$ , Крамера, Чупрова) принимают одно и то же значение.		

## 4.2 Определение числовых значений степени вероятности развития дисфункции щитовидной железы при хроническом гепатите С

Основные результаты прогностической ценности выделенных факторов риска развития или усугубления патологии щитовидной железы при ХГС представлены в таблице 43 и на рисунке 14. Первоначальное определение числового значения каждого прогностического фактора в баллах проводили с учетом всех изложенных в предыдущем разделе данной главы факторов по методике Jones et al. (2008).

Прогностическая ценность каждого из факторов риска в баллах была ретроспективно применена ко всем пациентам как основной, так и контрольной группы. При этом установлено, что средняя сумма баллов у пациентов основной группы составила  $23,5 \pm 7,5$  при разбросе от 11 баллов до 33, а в группе сравнения –  $11,2 \pm 2,8$  при вариабельности от 0 до 14 баллов.

Таблица 43 – Прогностическая ценность факторов риска развития патологии щитовидной железы при гепатите С

Фактор риска	RR	OR	95 % CI	$\chi^2$	$\phi^*$	C**	Сила связи****	Баллы
Повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза	2,810	9,675	2,036–3,880	57,056	0,512	0,455	сильная	9
Низкий индекс массы тела (ниже 18)	1,661	4,237	1,344–2,052	15,390	0,266	0,257	средняя средняя	7
Длительность заболевания более 5 лет	1,420	2,361	1,130–1,785	7,908	0,190	0,187	слабая средняя	5
Генотип вируса lb	1,359	1,953	1,051–1,758	5,883	0,164	0,162	слабая средняя	5

## Продолжение таблицы 43

Фактор риска	RR	OR	95 % CI	$\chi^2$	$\phi^*$	C**	Сила связи***	Баллы
Терапия в интерферонсодержащем режиме	1,569	3,176	1,257–1,959	13,229	0,246	0,239	средняя средняя	7

Примечания:

$\phi^*$  – для данной методики вычислений критерии  $\phi$ , Крамера и Чупрова принимают одно и то же значение;

C\*\* – коэффициент сопряженности Пирсона;

Сила связи\*\*\*– интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker.

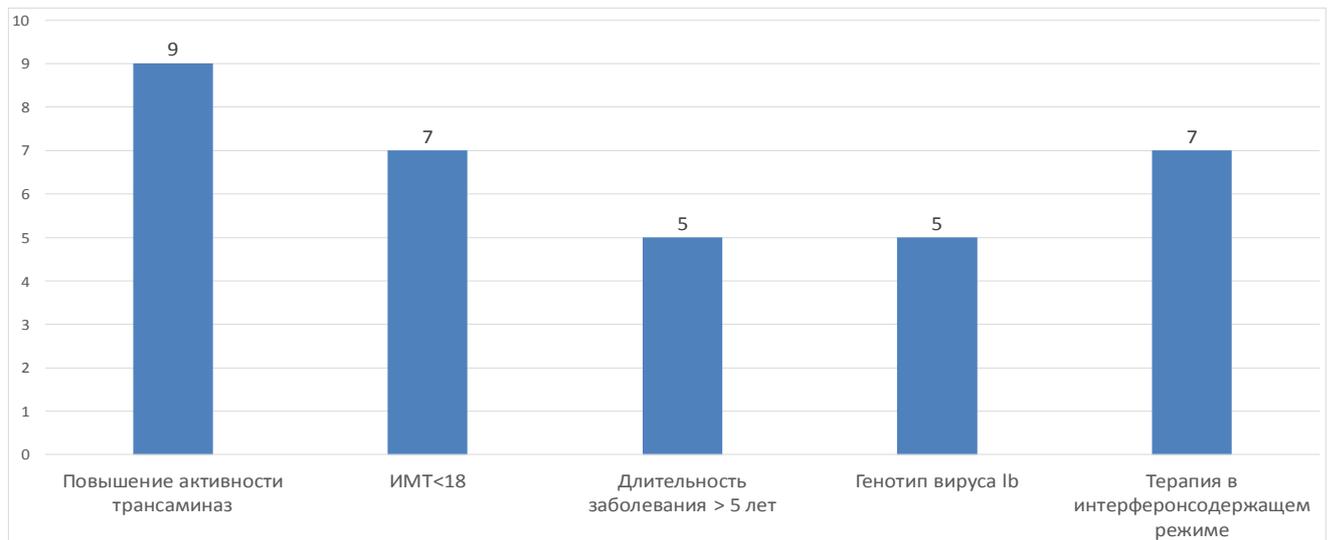


Рисунок 14 – Прогностическая ценность факторов риска развития патологии щитовидной железы при хроническом гепатите С

Исходя из полученных результатов была определена оценка степени риска развития дисфункции щитовидной железы при ХГС при помощи разработанной нами шкалы (таблицы 44 и 45).

Таблица 44 – Факторы риска развития дисфункции щитовидной железы при хроническом гепатите С и их оценка в баллах

Факторы риска развития дисфункции щитовидной железы при хроническом гепатите С	Баллы
Повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза	9
Низкий индекс массы тела (ниже 18)	7
Длительность заболевания более 5 лет	5
Генотип вируса 1b	5
Терапия в интерферонсодержащем режиме	7

Таблица 45 – Шкала для определения степени риска развития дисфункции щитовидной железы при хроническом гепатите С

Степень риска развития дисфункции щитовидной железы при гепатите С	Сумма баллов
Низкая	0–12
Средняя	14–23
Высокая	24–33

Таким образом, повышение активности трансаминаз в 2 раза, низкий индекс массы тела, длительность заболевания ХГС более 5 лет, 1b генотип вируса, лечение в интерферонсодержащем режиме являются факторами риска развития дисфункции щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический вирусный гепатит С является инфекционным заболеванием не только с проявлениями поражения печени, но и заболеванием, для которого характерны многочисленные внепеченочные проявления, включающие развитие эндокринопатий [4, 56, 98]. Более чем у 50 % пациентов с хроническим гепатитом С клинические проявления со стороны других органов и систем развиваются вследствие прямого воздействия HCV или особенностей развития патогенеза болезни. Эти симптомы часто являются первыми и/или единственными клиническими признаками хронической HCV-инфекции [43] и могут протекать в форме различных органоспецифических и неспецифических иммунологических заболеваний, даже злокачественных новообразований [10, 132]. Роль печени в процессах метаболизма, транспорта, хранения и экскреции тиреоидных гормонов сложно переоценить. Тиреоидные гормоны доставляются в печень, где йодируются, дезаминируются, декарбоксилируются, образуют соединения с глюкуроновой и серной кислотами [122]. Безусловно, указанные функции могут быть нарушены при хроническом гепатите С.

Известно, что различные факторы, в том числе генетические и экологические, могут способствовать развитию нарушений функций и патологии щитовидной железы при HCV-инфекции [71, 72]. Однако в большинстве случаев механизмы, с помощью которых вирус гепатита С может вызывать или усиливать проявления дисфункций щитовидной железы, нуждаются в дополнительных исследованиях. Установленные механизмы воздействия HCV на щитовидную железу включают: 1) прямое воздействие HCV на клетки щитовидной железы, что подтверждено обнаружением антигеномной HCV РНК в клетках щитовидной железы у инфицированных пациентов [104, 118, 129]; 2) проявления дисфункции щитовидной железы (могут быть вторичными по отношению к генерализованному аутоиммунному процессу, вызванному HCV-инфекцией [130]); и 3) влияние этиотропной терапии гепатита С, в частности интерферонсодержащей терапии в комбинации с рибавирином, на щитовидную

железу [93, 145, 151] и развитие ИФН-индуцированного тиреоидита, аутоиммунной, например болезнь Грейвса (GD), а также не аутоиммунной природы [93]. Нередко при хроническом гепатите С диагностика носительства Ат-ТПО, проявляющегося под влиянием ИФН- $\alpha$  терапии, затруднительна [109, 151]. В связи с этим с учетом актуальности проблемы была сформулирована цель данного исследования: прогнозирование развития дисфункции щитовидной железы у лиц с хроническим вирусным гепатитом С с учетом пола, возраста, длительности заболевания, генотипа вируса и клинико-лабораторных особенностей течения заболевания.

В ходе работы у 218 пациентов с установленным диагнозом ХГС были изучены основные клинико-лабораторные параметры функций печени и щитовидной железы, в том числе параметры тиреоидного статуса: ТТГ, ТЗобщ, Т4общ, Т3св, Т4св, Ат-ТПО, в зависимости от пола, возраста, сроков заболевания и генотипа вируса, проведен анализ значимости вклада выявленных изменений в формирование дисфункции щитовидной железы и разработана прогностическая шкала развития дисфункции щитовидной железы у пациентов с ХГС.

В данном исследовании у 120 пациентов с ХГС установлена дисфункция щитовидной железы, из них 59 мужчин (49,1 %) и 61 женщина (50,9 %), группу сравнения составили 98 пациентов ХГС без дисфункции щитовидной железы, из них 48 мужчин (47,9 %) и 50 женщин (52 %).

Проведен анализ взаимосвязи уровня гормонов щитовидной железы, ТТГ и Ат-ТПО с возрастом и полом пациентов, длительностью заболевания хроническим гепатитом С, стадией фиброза печени, генотипом HCV у пациентов в группах исследования.

При исследовании функции щитовидной железы уровень тиреотропного гормона у пациентов основной группы превышал значения, полученные в группе сравнения, в 3,4 раза, а содержание в крови общего тироксина и общего трийодтиронина достоверно превышало аналогичные показатели контрольной группы в 3 и 3,8 раза соответственно. Аналогичные закономерности выявлены и при оценке общего содержания трийодтиронина и общего тироксина.

Выявленные изменения лабораторных показателей функции щитовидной железы аналогичны исследованиям Н. Ю. Рукиной (2004), Х. Т. Рустамовой и соавт. (2012) [43, 44]. Более того, при оценке тиреоидного статуса показатель свободного трийодтиронина был повышен у 45 % пациентов с хроническим гепатитом С и отличался от группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

В результате исследования выявляются достоверное повышение уровня свободного трийодтиронина в 1,5 раза по сравнению с группой сравнения и наличие тенденции к выявлению гормональной дисфункции щитовидной железы. Вместе с тем стоит обратить внимание на полученные результаты при исследовании частоты отклонения показателей следующих гормонов. Так, повышение значения ТТГ отмечено у 14,1 % пациентов, а снижение – в 25 % случаев. Повышение Т3 и Т4общ отмечалось у 12,5 % и 1,6 %, а снижение Т3 – у 6,6 % больных. Свободная фракция тироксина была снижена в 15,8 % случаев, повышена в 11,3 % случаев. Повышение титра антител к тиреопероксидазе в данном исследовании выявлено у 30 % пациентов, при этом по литературным данным Ат-ТПО встречаются от 4,1 до 15 % [115]. Учитывая повышение уровня Т3 и Т4общ и снижение ТТГ, а также наличие Ат-ТПО, можно предположить, что данные отклонения могут быть обусловлены аутоиммунным тиреоидитом, триггером для которого явился HCV, что согласуется с литературными данными – повышенные значения Ат-ТПО обусловлены аутоиммунным воспалительным процессом в ЩЖ на фоне хронического вирусного заболевания печени [147]. Аналогичные взаимосвязи были представлены в исследовании Х. Т. Рустамовой и соавторов, где у 17 человек (77,3 %) из 22 пациентов с ХГС выявлены повышенные значения уровня Ат-ТПО [44].

У пациентов основной группы среди клинических форм тиреоидной патологии и функционального состояния щитовидной железы установлены: субклинический гипотиреоз без носительства Ат-ТПО (у 59,1 % пациентов,  $n = 71$ ), манифестный гипотиреоз (у 16,6 % пациентов,  $n = 20$ ), сочетание гипотиреоза с аутоиммунным тиреоидитом (у 10 % пациентов,  $n = 12$ ), субклинического гипотиреоза с носительством Ат-ТПО (у 8,3 % больных,  $n = 11$ ),

носительство Ат-ТПО без нарушения функции щитовидной железы (у 5 % пациентов, n = 6) и синдром тиреотоксикоза – лишь у 1 пациентки (0,83 %). Полученные результаты совпадают с данными, приведенными в исследовании Н. Castellano (2013) [104]. Z. Jadali et al. (2016) также отмечают превалирование гипofункции щитовидной железы у пациентов с гепатитом С [112]. Преобладание гипотиреоза также отмечали в своих исследованиях Е. В. Галян и соавт. [50].

По данным УЗИ у 42,5 % пациентов были диагностированы диффузные изменения в эхоструктуре щитовидной железы. У четверти больных обнаружены узловые изменения структуры *glandula thyreoidea* и в 13,3 % наблюдений – кисты. Аналогичная картина морфологических изменений по данным УЗИ щитовидной железы на фоне хронического вирусного гепатита С отмечена в исследованиях Х. Т. Рустамова и соавторов (2012) [44].

Повышение уровня ТЗсв отмечено у пациентов на стадиях F1, F2 фиброза печени. Это согласуется с данными Н. Ю. Рукиной [44], где отмечена прямая корреляционная связь между ТЗ и степенью фиброза. Однако в основной группе исследования у пациентов с F3, F4 стадией фиброза уровень свободного трийодтиронина был в пределах физиологических колебаний. С нашей точки зрения, повышение уровня ТЗсв может быть связано с активацией процессов дейодирования в клетках печени, которое, вероятно, имеет компенсаторно-приспособительный характер при ХГС. Развивая эту мысль, следует отметить, что печень играет существенную роль в метаболизме гормонов щитовидной железы, осуществляя дейодирование и превращая прогормон тироксин в активный гормон трийодтиронин, у которого известны два основных метаболических эффекта на гепатоцит – это усиление белково-синтетической функции и активация внутриклеточного липолиза. Данные механизмы реализуются через взаимодействие ТЗ с рецепторами ядра клеток печени и характеризуются достаточно быстрым возрастанием активности РНК-полимеразы, увеличением образования высокомолекулярной РНК и, как следствие этого, усилением белково-синтетической функции клеток печени и внутриклеточного липолиза.

Установлено, что уровень Ат-ТПО у пациентов с разными стадиями

фиброза не отличается от показателей группы сравнения, что сопоставимо с данными в работе Н. Ю. Рукиной (2004) [43].

При анализе уровня ТТГ, гормонов щитовидной железы и Ат-ТПО в зависимости от пола различий не выявлено. Публикуются данные о более частом выявлении Ат-ТПО у женщин с HCV-инфекцией по сравнению с мужчинами [57]. Следует отметить, что в данном исследовании мы не выявили гендерных различий. Установлено, что при фиброзе F1 уровень ТЗсв у женщин был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у мужчин и у пациентов обоего пола в группе сравнения.

Уровень ТТГ был повышен у 13 % пациентов в возрасте до 40 лет и у 7,2 % пациентов старше 40 лет, что, по-видимому, может быть обусловлено дискоординацией центральных и периферических механизмов регуляции функции щитовидной железы и требует дальнейшего изучения. Повышение показателей ТЗсв, ТЗобщ и Т4св, как и снижение Т4св, отмечали чаще у пациентов старше 40 лет ( $p < 0,05$ ), что, по литературным данным, наблюдается при деструкции ткани щитовидной железы. У пациентов старше 40 лет при фиброзе F1 уровень гормонов ТЗобщ и ТЗсв был достоверно выше, чем у пациентов до 40 лет ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с давностью заболевания ХГС более 5 лет уровень Т4общ был повышен только у 6,3 % больных, что не подтверждает факт влияния длительности заболевания на развитие и прогрессирование дисфункции щитовидной железы. У пациентов с фиброзом F1 уровень ТЗсв у лиц с длительностью заболевания более 5 лет был выше, чем у пациентов с меньшими сроками от начала заболевания и в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Установлены повышение уровня ТТГ у 18,4 % пациентов с 1b генотипом, у 9,3 % с 3a генотипом и у 12,5 % с 2a генотипом HCV и снижение уровня ТТГ у 11,8 % больных с 1b генотипом. У пациентов с 1b генотипом отмечены повышенные уровни ТЗобщ и ТЗсв и Ат-ТПО ( $p < 0,001$ ).

При оценке взаимосвязи показателей тиреоидного статуса и морфологических изменений в печени в зависимости от генотипа вируса

установлено, что при фиброзе F1 уровень гормонов ТЗсв у пациентов с 1b генотипом достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у пациентов с 3a генотипом и группы контроля.

Таким образом, в результате проведенных исследований получены свидетельства о влиянии HCV на развитие дисфункции щитовидной железы. Полученные данные свидетельствуют о том, что хроническая HCV-инфекция может быть триггерным фактором манифестации аутоиммунного поражения щитовидной железы с исходом в гипотиреоз. Наличие признаков субклинически протекающего гипотиреоза у 59,1 % пациентов на фоне ХГС с лабораторным (изолированным) повышением уровня ТТГ можно связать со структурно-функциональным изменением как тиреоцитов, так и гепатоцитов и, соответственно, снижением транспорта и секреции тиреоидных гормонов. Функциональное нарушение щитовидной железы у пациентов с ХГС проявлялось в виде аутоиммунного тиреоидита с гипофункцией и с явлениями субклинического гипотиреоза. Повышенные уровни ТЗобщ и Т4общ и низкие показатели ТТГ на фоне носительства Ат-ТПО (у 30 % пациентов), вероятно, связаны с манифестацией АИТ, которые проявлялись деструкцией ткани щитовидной железы и выбросом в кровь уже синтезированных гормонов.

У пациентов с ХГС и дисфункцией щитовидной железы в клинической картине преобладали признаки астеновегетативного синдрома, протекавшего изолированно у половины больных или в сочетании с диспепсическим и (или) артралгическим синдромом. Преобладание астенического синдрома отмечали в работах Е. В. Галян и соавт. (2009) [50]. В группе сравнения у четверти пациентов отмечено бессиндромное течение заболевания, а у остальных пациентов клинические проявления были достоверно менее выраженными. Такие симптомы, как слабость, снижение работоспособности, боли в области печени, увеличение печени и снижение массы тела, чаще отмечали в основной группе с дисфункцией щитовидной железы ( $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что достоверно чаще пациенты основной группы отмечали признаки астеновегетативного синдрома и, как следствие, снижение

трудоспособности, особенно женщины (100 % случаев). У мужчин проявления астеновегетативного синдрома наблюдали в 72,1 % случаев ( $p < 0,001$ ). С. Н. Соринсон (1997), Т. М. Игнатова (2000), А. К. Дуда и соавт. (2015), Ш. Шерлок и соавт. (2002), Y. Kato et al. (2000) в своих работах также отмечали, что латентное и малосимптомное течение является отличительной особенностью клинической картины хронических вирусных гепатитов [7, 20, 49, 57, 113, 114]. У пациентов основной группы отмечены большая выраженность показателей цитолитического синдрома, увеличение размеров печени и диффузно-неоднородные изменения структуры печени по УЗИ ( $p < 0,05$ ). При этом увеличение печени чаще наблюдали у мужчин ( $p < 0,05$ ), чем у женщин, в основной группе и группе сравнения (45 % и 39 % соответственно), при этом спленомегалия была выявлена только у 16,9 % женщин в основной группе ( $p < 0,01$ ). В отличие от результатов работ, в которых показано, что мужской пол является независимым фактором, определяющим темпы прогрессирования ХВГ [20, 57, 86], в данной работе мы не отметили влияния этого фактора в прогрессировании патологии печени.

У больных основной группы с дисфункцией ЩЖ старше 40 лет чаще в клинике отмечены проявления астенического синдрома ( $p < 0,05$ ), при этом такие признаки, как умеренная гепатомегалия, спленомегалия, чаще встречались у пациентов старше 40 лет в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Боли в области печени, увеличение размеров печени, умеренный фиброз (F2) чаще встречались у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет, чем у пациентов с меньшими сроками заболевания ( $p < 0,05$ ). Установлена сильная прямая корреляция между выраженностью фиброза и возрастом пациентов (старше 40 лет), длительностью заболевания (более 5 лет). Это согласуется с данными Д. А. Гусева (2007), Н. Ю. Рукиной (2007), В. Е. Карева (2015), Ч. С. Павлова (2011) и Е. П. Патлусова (2018) [13, 21, 35, 36, 43].

Следует отметить, что у пациентов с субклинической дисфункцией щитовидной железы степень фиброза значимо коррелировала и со степенью активности патологического процесса в печени.

У пациентов ХГС с генотипом 1b по сравнению с пациентами с генотипом 3a чаще наблюдали такие субъективные и объективные проявления, как артралгии ( $p = 0,003$ ), снижение массы тела ( $p = 0,003$ ) и увеличение селезенки ( $p = 0,053$ ). Это согласуется с данными Ж. Б. Понежевой и соавт. (2015) [38]. Такие сонографические признаки, как увеличение размеров печени и селезенки, частота спленомегалии, у больных ХГС с генотипом 1b по сравнению с пациентами с генотипом 3a выявлены чаще ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у пациентов основной клинической группы с выявленной дисфункцией щитовидной железы наблюдалось более манифестное течение хронического гепатита С с более яркой клинической симптоматикой и изменениями в результатах лабораторных и инструментальных методов. Однако делать вывод о более тяжелом течении гепатита С у пациентов с патологией щитовидной железы исходя из полученных результатов неправомерно.

В работе изложены основные результаты прогностической ценности факторов риска развития или усугубления дисфункции щитовидной железы при хроническом гепатите С. Основными факторами риска развития дисфункции щитовидной железы при ХГС являются повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза, индекс массы тела ниже 18, длительность заболевания более 5 лет, 1b генотип HCV, а также терапия в интерферонсодержащем режиме.

Таким образом, тщательная оценка тиреоидного статуса у пациентов с ХГС, включая определение ТТГ, Т4св и Ат-ТПО, позволяет своевременно выявить лиц с имеющейся дисфункцией щитовидной железы, что в дальнейшем даст возможность определить выбор противовирусной терапии, безопасной для данной группы пациентов. При использовании шкалы в клинической практике у пациентов с хроническим гепатитом С в случае средней или высокой степени риска развития дисфункции щитовидной железы следует назначить консультацию эндокринолога и провести более детальное лабораторное и инструментальное обследование щитовидной железы. Подобная тактика позволит предотвратить развитие осложнений со стороны щитовидной железы и в конечном итоге даст возможность улучшить результаты лечения пациентов с хроническим гепатитом С.

## ВЫВОДЫ

1. У 55 % пациентов с хроническим гепатитом С установлены признаки тиреоидной патологии и дисфункции щитовидной железы, в том числе в виде субклинического гипотиреоза (у 59,1 %), манифестного гипотиреоза (у 16,6 %), сочетания гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита (у 10 %), субклинического гипотиреоза и носительства антител к тиреопероксидазе (у 8,3 %) и носительство антител к тиреопероксидазе без нарушения функции щитовидной железы (у 5 %).

2. У пациентов с хроническим гепатитом С с сопутствующей дисфункцией щитовидной железы, по сравнению с больными без нарушения функции щитовидной железы, установлены более выраженная цитолитическая активность (АЛТ ( $129,03 \pm 69,31$ ) Ед/л,  $p < 0,05$ ), большая частота развития астенического синдрома (у 52,5 %,  $p < 0,05$ ) и астенического синдрома в сочетании с диспепсическим синдромом (у 42,5 %,  $p < 0,05$ ), снижение массы тела (у 12,5 %,  $p < 0,004$ ), признаки гепатомегалии и диффузно-неоднородных изменений структуры печени (у 38,3 %,  $p < 0,02$ ).

3. У лиц с хроническим гепатитом С и выявленной дисфункцией щитовидной железы отсутствует сопряжение между дисфункцией щитовидной железы, стадией фиброза печени и гендерно-возрастными факторами.

4. Основными прогностическими факторами риска развития дисфункции щитовидной железы при хроническом гепатите С являются: повышение активности трансаминаз (более чем в 2 раза), низкий индекс массы тела пациента (ниже 18), длительность заболевания (более 5 лет), генотип вируса (1b) и терапия в интерферонсодержащем режиме. Разработанная на основе выявленных факторов унифицированная прогностическая шкала позволяет определить степень риска развития дисфункции щитовидной железы у больных хроническим гепатитом С, оценить прогноз и выбор индивидуализированной терапии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определенные в ходе исследования факторы высокого риска и степень риска развития дисфункции щитовидной железы при хроническом вирусном гепатите С необходимо учитывать при определении оптимального алгоритма лечения таких пациентов, а именно при выборе интерферонсодержащих или безинтерфероновых схем противовирусной терапии.

2. При выборе метода и планировании интерфероновой противовирусной терапии хронического гепатита С, необходимо определить: активность трансаминаз, индекс массы тела, длительность заболевания, генотип вируса, необходимые для расчета риска развития дисфункции щитовидной железы по разработанной прогностической шкале. С помощью программы ЭВМ «Определение степени риска развития дисфункции щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С» (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2019665948 от 03 декабря 2019), находящейся в свободном доступе на странице <https://www.asmu.ru/ob-universitete/fakultety/mediko-profilakticheskiy-fakultet/kafedra-infektsionnykh-bolezney/?TAB=37681> можно рассчитать степень риска.

3. Применение разработанной унифицированной прогностической шкалы в широкой клинической практике при скрининговых исследованиях у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С позволит своевременно выявлять развитие дисфункции щитовидной железы у лиц с ее высоким риском развития и впоследствии снизить материальные затраты (фармако-экономический аспект) на лечение уже клинически значимых форм дисфункции щитовидной железы.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АпоА1	аполипопротеин А1
АСТ	аспартатаминотрансфераза
Ат–ТГ	антитела к тиреоглобулину
Ат–ТПО	антитела к тиреопероксидазе
Ауто – АТ	аутоиммунные антитела
ВГС	вирусный гепатит С
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВРВП	варикозное расширение вен пищевода
ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ДИ	доверительный интервал
ЗК	звёздчатые клетки
ИГА	индекс гистологической активности
ИЛ	интерлейкин
ИИТ	индуцированный интерфероном тиреоидит
ИФА	иммуноферментный анализ
кПа	килопаскаль
МНО	международное нормализованное отношение
ОбрТ3	обратный трийодтиронин
ПБП	пункционная биопсия печени
ПВТ	противовирусная терапия
Пег–ИФН	пегилированный интерферон
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЦР	полимеразная цепная реакция
Р	рибавирин
РНК	рибонуклеиновая кислота
РЭС	ретикулоэндотелиальная система

СОЭ	скорость оседания эритроцитов
T3	трийодтиронин
T3общ	трийодтиронин общий
T3св	трийодтиронин свободный
T4	тироксин
T4общ	тироксин общий
T4св	тироксин свободный
TRГ	тиреотропин-рилизинг-гормон
ТСГ	тироксинсвязывающий глобулин
ТСПА	тироксинсвязывающий преальбумин
УВО	устойчивый вирусологический ответ
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФП	фиброз печени
ФЭМ	фиброэластометрия
ХВГ	хронический вирусный гепатит
ХГС	хронический вирусный гепатит С
ЦП	цирроз печени
ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЭЦМ	экстрацеллюлярный матрикс
F0	фиброз отсутствует
F1	минимальный фиброз
F2	умеренный фиброз
F3	выраженный фиброз
F4	цирроз
HAV	вирус гепатита А
HBV	вирус гепатита В
HCV	вирус гепатита С
HDV	вирус гепатита D
HIV	вирус иммунодефицита
ИТД	интерферон-индуцированное заболевание щитовидной железы

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Арипходжаева, Г. З. Динамика уровней органоспецифических аутоантител на фоне противовирусной терапии при хроническом гепатите С / Г. З. Арипходжаева, Ф. А. Арипходжаева, Т. В. Печеницына // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 29-1. – С. 47–51.
2. Арсентьева, Н. А. Роль полиморфизма генов цитокинов при вирусном гепатите С / Н. А. Арсентьева, А. В. Семенов, А. А. Тотолян // Инфекция и иммунитет. – 2012. – № 4. – С. 687–698.
3. Артыкбаева, Г. М. Роль дейодиназ 1-го и 2-го типа в метаболизме тиреоидных гормонов / Г. М. Артыкбаева // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, № 2. – С. 46–51.
4. Байкова, Т. А. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения / Т. А. Байкова, Т. Н. Лопаткина // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 4. – С. 106–110.
5. Боброва, И. А. Динамика изменений щитовидной железы при лечении хронического гепатита С / И. А. Боброва // Лекарственные средства. – 2016. – № 2 (52). – С. 61–64.
6. Бондаренко, А. Н. «Биохимическая» биопсия печени / А. Н. Бондаренко. – Кривой Рог : Издательский центр ГБУЗ «КНУ», 2013. – 275 с.
7. Вирусный гепатит С: современные возможности диагностики (клиническая лекция) / А. К. Дуда, В. А. Бойко, И. Н. Агафонкина, А. В. Яковлева // Актуальная инфектология. – 2015. – № 4. – С. 9–16.
8. Гайфуллина, Э. Г. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции: поздняя кожная порфирия на фоне противовирусной терапии / Э. Г. Гайфуллина, И. М. Хаертынова, Я. Р. Мангушева // Практическая медицина. – 2012. – № 56. – С. 26–28.
9. Галеева, З. М. Современные представления о влиянии HCV-инфекции на состояние щитовидной железы / З. М. Галеева, О. И. Колчманова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 4. – С. 37–40.

10. Геттуева, А. А. Влияние вирусного гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы / А. А. Геттуева, Г. И. Сторожаков, С. В. Лепков // Лечебное дело. – 2012. – № 2. – С. 36–45
11. Грязнова, М. А. Особенности цитокиновой регуляции при аутоиммунной патологии щитовидной железы / М. А. Грязнова, Л. Ю. Хамнуева // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 7. – С. 33–39.
12. Гук-Лешневская, З. А. Особенности течения и внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов В и С / З. А. Гук-Лешневская, И. И. Чубучина // Теория и практика семейной медицины. – 2008. – № 3. – С. 63–66.
13. Гусев, Д. А. Хронический гепатит С: течение, прогноз и лечение больных в военно-медицинских учреждениях : специальность 14.00.10 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Гусев Денис Александрович ; Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова – СПб., 2007. – 46 с. : ил. – Библиогр.: с. 38–44. – Место защиты: Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова. – Текст : непосредственный.
14. Дедов, И. И. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 752 с.
15. Дерябин, П. Г. Гепатит С: современное состояние и перспективы / П. Г. Дерябин // Вопросы вирусологии. – 2012. – № S 1. – С. 91–103.
16. Дифференциальная лабораторная иммунодиагностика вирусных гепатитов / А. А. Новик, В. Н. Цыган, В. Ю. Никитин [и др.] – М., 2002 – 80 с.
17. Жуковская, И. В. Сопутствующие заболевания и внепеченочные проявления у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С / И. В. Жуковская, Т. В. Прудникова // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2017 : сборник материалов LXXI Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых 17–19 апр. 2017 г. / под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск : БГМУ, 2017. – С. 552–557.

18. Здор, В. В. Новые участники нарушения толерантности к антигенам щитовидной железы: к концепции иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (обзор литературы) / В. В. Здор, Е. В. Маркелова, Б. И. Гельцер // Медицинская иммунология. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 209–220.
19. Ивашкин, В. Т. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С / В. Т. Ивашкин, Н. Д. Ющук. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 302 с.
20. Игнатова, Т. М. Хронический гепатит С: клинико-морфологическая характеристика, течение, лечение : специальность 14.00.47 «Гастроэнтерология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Игнатова Татьяна Михайловна ; Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. – М., 2000. – 46 с. : ил. – Библиогр.: с. 44–46. – Место защиты: Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. – Текст : непосредственный.
21. Карев, В. Е. Сравнительная характеристика фиброгенеза в печени при хронической HBV и HCV инфекции / В. Е. Карев, В. А. Цинзерлинг, Ю. В. Лобзин // Клиническая патофизиология. – 2015. – № 3. – С. 32–37.
22. Корочкина, А. В. Прогностическое значение динамики иммунного ответа на HCV в оценке эффективности противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С / А. В. Корочкина, А. Б. Бузина // Мир вирусных гепатитов. – 2015. – № 2. – С. 2–3.
23. Круглов, И. В. Исследование сероконверсии к различным антигенам вируса гепатита С у больных гепатитом С с различными исходами / И. В. Круглов, О. Л. Огиенко, А. А. Знойко // Вопросы вирусологии. – 2017. – № 2. – С. 36–40.
24. Лаврентьева, Н. Н. Внепеченочные проявления при хроническом вирусном гепатите С / Н. Н. Лаврентьева, Е. Ю. Лебедева, А. А. Вексей // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. – 2014. – № 4. – С. 128–132.
25. Мариевский, В. Ф. Эпидемиология гепатита В г. Москве: современное состояние проблемы / В. Ф. Мариевский, А. Н. Рубан // Профилактическая

медицина. – 2018. – № 4. – С. 6–12, 77.

26. Марра, Ф. Оценка прогрессирования фиброза в пациентов с гепатитом С / Ф. Марра. – White Nights of Hepatology 2010, an EASL endorsed conference. – 2010. – 44 с. – Текст : электронный – URL: <https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/gepatology/2010/1.1.2.pdf> (дата обращения 23.10.2019).

27. Михайлов, М. И. Лабораторная диагностика гепатита С (серологические маркеры и методы их выявления) / М. И. Михайлов // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 2016. – № 2. – С. 8–18.

28. Моргунова, Т. Б. Цитокининдуцированные тиреопатии / Т. Б. Моргунова, Н. А. Решетник, В. В. Фадеев // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 19–28.

29. Морозов, В. Г. Острый гепатит С на фоне цирроза печени в исходе хронического гепатита С (клинический случай) / В. Г. Морозов, Е. С. Малова, Л. М. Топорнина // Медицинский совет. – 2017. – № 20. – С. 118–123.

30. Назыров, Ф. Г. Особенности развития и течения осложнений цирроза печени в зависимости от этиологического фактора / Ф. Г. Назыров // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 4. – С. 45–50.

31. Олейник, Е. А. Адаптивный Т-клеточный ответ в патогенезе вирусной инфекции, обусловленной вирусом гепатита С / Е. А. Олейник // Медицинская иммунология. – 2016. – № 18 (4). – С. 309–316.

32. Оскирко, А. Н. Оценка тиреоидного статуса у больных ХГС и выявление групп риска при интерферонотерапии. Инструкция по применению / А. Н. Оскирко, А. А. Ключарева. – БелМАПО, 2005. – 8 с.

33. Особенности функционального состояния щитовидной железы и процессов ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими формами парентеральных вирусных гепатитов / М. А. Рашидова, Л. Ф. Шолохов, М. А. Даренская, Л. И. Колесникова // Acta Biomedica Scientifica. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 31–35.

34. Острый и хронический гепатит С в Российской Федерации в 1994–

2013 г. / Г. Ф. Трифонова, И. А. Левакова, Д. Д. Болсун, С. Л. Мукомолов // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, № 3. – С. 267–274.

35. Павлов, Ч. С. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С / Ч. С. Павлов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. 21, № 6. – С. 86–87.

36. Патлусов, Е. П. Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика ХГС у женщин фертильного возраста / Е. П. Патлусов, В. С. Чернов, Т. С. Абрамова // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 5. – С. 29–33.

37. Пикулев, Д. В. Тиреотоксический гепатит / Д. В. Пикулев, А. В. Клеменов // Проблемы эндокринологии. – 2017. – Т. 63, № 1. – С. 46–50.

38. Понежева, Ж. Б. Современные представления о фиброзе печени и его маркерах / Ж. Б. Понежева, И. В. Семенова, В. В. Малеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы: научно-практический журнал. – 2015. – № 2. – С. 33–40.

39. Потятинник, О. Н. Половой путь передачи гепатитов В, С и ТTV среди групп населения с рискованным сексуальным поведением : специальность 14.00.11 «Кожные и венерические болезни», 14.00.30 «Эпидемиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Потятинник Оксана Николаевна ; Центр. научно-исслед. кожно-вен. ин-т, НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи РАМН. – М., 2015. – 29 с. : ил. – Библиогр.: с. 25–26. – Место защиты: Центр. научно-исслед. кожно-вен. ин-т. – Текст : непосредственный.

40. Райхельсон, К. Л. Встречаемость аутоантител у больных с аутоиммунными заболеваниями печени и хроническим гепатитом С / К. Л. Райхельсон, У. А. Мительглик, А. С. Зубарева // Медицинская иммунология. – 2013. – Т. 15, № 4. – С. 351–360.

41. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / В. Т. Ивашкин, Н. Д. Ющук, М. В. Маевская [и др.] – Москва, 2017. – 69 с.

42. Роль генетических факторов в этиологии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / О. Д. Рымар, А. К. Микитинская, В. Н. Максимов, С. В. Мустафина // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, № 4-2. – С. 35–40.

43. Рукина, Н. Ю. Клинико-лабораторная оценка функционального состояния щитовидной железы у мужчин с вирусным гепатитом С : специальность 14.00.46 «Клиническая лабораторная диагностика», 14.00.10 «Инфекционные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Рукина Наталья Юрьевна ; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – СПб., 2004. – 23 с. : ил. – Библиогр.: с. 22–23. – Место защиты: Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – Текст : непосредственный.

44. Рустамова, Х. Т. Оценка функционального состояния щитовидной и поджелудочной желез у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В и С в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и без него / Х. Т. Рустамова, М. П. Мирахмедова, Х. Н. Абдуллаева // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 122–126.

45. Рюмин, А. М. Побочные эффекты разных схем интерферонотерапии хронического гепатита С и их коррекция / А. М. Рюмин, О. Л. Соболевская, О. В. Корочкина // Медицинский совет. – 2017. – № 15. – С. 89–91.

46. Сергеева, Т. А. Характеристика эпидемического процесса гепатитов В и С в современных условиях и система эпидемиологического надзора : специальность 14.02.02 «Радиационная безопасность» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Сергеева Т. А. – М., 2008. – 331 с. – Библиогр.: с. – Текст : непосредственный.

47. Скрипачева, М. В. Характеристика спектра аутоантител у больных ХГС в зависимости от пола, анамнестических клинико-лабораторных данных, репликативной и гистологической активности и выраженности фиброза / М. В. Скрипачева, Д. М. Собчак, Е. И. Ефимов // Медицинский Альманах. – 2012. – № 2 (21). – С. 114–118.

48. Современные особенности эпидемического процесса парентеральных вирусных гепатитов в Москве и основные направления профилактических мероприятий / В. Ф. Мариевский, А. Л. Гураль, В. Г. Шагинян [и др.] // Профилактическая медицина. – 2009. – № 3. – С. 7–16.
49. Соринсон, С. Н. Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон. – 2-е изд. – СПб, 1998. – С. 210–244.
50. Структурно-функциональные особенности щитовидной железы у пациентов с хроническими гепатитами В и С / Е. В. Галян, Е. Б. Кравец, В. Н. Латыпова, Д. Дамдиндорж // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 2. – С. 96–100.
51. Терещенко, Ю. А. Бессимптомное повышение активности сывороточных аминотрансфераз: этапы диагностического поиска / Ю. А. Терещенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, № 1. – С. 29–38.
52. Хайдарова, Ю. М. Клинические проявления синдрома смешанной криоглобулинемии у больных гепатитом С и В / Ю. М. Хайдарова, Г. М. Курманова // Медицина. – 2014. – № 1. – С. 55–58.
53. Хронические вирусные гепатиты и их исход: что нас ждет в ближайшее десятилетие / А. А. Яковлев, А. В. Комарова, В. Б. Мусатов [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – № 2. – С. 13–21.
54. Чуланов, В. П. Результаты анализа регистра больных ХВГ и пути снижения распространённости вирусных гепатитов в РФ / В. П. Чуланов. – Текст : электронный // Круглый стол «Обеспечение доступности лечения хронических вирусных гепатитов граждан РФ. Правовые аспекты» (Москва, 23 марта 2015 г.) / Комитет Государственной Думы по охране здоровья. – URL: [komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/CHulanov.pptx/](http://komitet2-2.km.duma.gov.ru/upload/site21/CHulanov.pptx/) (дата обращения 23.10.2019).
55. Шауменова, Ж. З. Внепеченочные проявления вирусных гепатитов. Поражения щитовидной железы / Ж. З. Шауменова // Клиническая Медицина Казахстана. – 2013. – № 1 (27). – С. 54–56.

56. Шахгильдян, И. В. Характеристика групп высокого риска инфицирования вирусом гепатита С / И. В. Шахгильдян // Вирусные гепатиты: достижения и перспективы. – 2016. – № 2. – С. 3–4.
57. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 864 с.
58. Шмид, Дж. Гепатит В – болезнь, передаваемая половым путем, которой мы пренебрегаем / Дж. Шмид // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 6. – С. 56–58.
59. Щекотов, В. В. Влияние противовирусной терапии хронического гепатита С на синтез цитокинов и процессы фиброзирования в печени / В. В. Щекотов, И. А. Булатова, А. П. Щёктова // Клиницист. – 2015. – № 9 (2). – С. 28–35.
60. Эпидемиологическая характеристика гепатита В и С в РФ и пути профилактики / А. Л. Гураль, В. Ф. Мариевский, Т. А. Сергеева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2013. – № 2. – С. 35–42.
61. Яценко, Е. А. Частота и клинические особенности вирусного гепатита С у детей, страдающих гемофилией / Е. А. Яценко, А. В. Мазурин, Л. Н. Якунина // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 46, № 1. – С. 28–29.
62. Analysis of the real-world effectiveness of direct acting antiviral treatments for hepatitis C in a large population / J. McCombs, J. McGinnis, S. Fox [et al.] // J Hepatol. – 2016. – Vol. 64 (2). – P. S217–218.
63. Ansar, M. M. Prevalence of hepatitis C virus infection in thalassemia and haemodialysis patients in north Iran-Rasht / M. M. Ansar, A. Koolobandi // J. Viral Hepat. – 2002. – Vol. 9 (5). – P. 390–392. – DOI: 10.1046/j.1365-2893.2002.00368.x.
64. Autoimmune and Neoplastic Thyroid Diseases Associated with Hepatitis C Chronic Infection / P. Fallahi, S. M. Ferrari, U. Politti [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2014. – № 2014. – P. 935131. – DOI: 10.1155/2014/935131.
65. Appel, N. Mutational analysis of hepatitis C virus nonstructural protein 5A: potential role of differential phosphorylation in RNA replication and identification of a

genetically flexible domain / N. Appel, T. Pietschmann, R. Bartenschlager // *J. Virol.* – 2005. – Vol. 79, № 5. – P. 3187–3194. – DOI: 10.1128/JVI.79.5.3187-3194.2005.

66. Beauty treatments and risk of parenterally transmitted hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy / A. Mele, R. Corona, M. E. Tosti [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 27. – P. 441–444. – DOI: 10.3109/00365549509047042.

67. Between Scylla and Charybdis: the role of the human immune system in the pathogenesis of hepatitis C / U. Spengler, H. D. Nischalke, J. Nattermann, C. P. Strassburg // *World J Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 44. – P. 7852–7866. – DOI: 10.3748/wjg.v19.i44.7852.

68. Bini, E. J. Incidence of thyroid dysfunction during interferon alfa-2b and ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C: a prospective cohort study / E. J. Bini, S. Mehandru // *Arch Intern Med.* – 2004. – Vol. 164, № 21. – P. 2371–2376. – DOI: 10.1001/archinte.164.21.2371.

69. Blackard, J. T. Extrahepatic replication of HCV: insights into clinical manifestations and biological consequences / J. T. Blackard, N. Kemmer, K. E. Sherman // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44, № 1. – P. 15–22. – DOI: 10.1002/hep.21283.

70. Brook, M. G. Sexually acquired hepatitis / M. G. Brook // *Sex. Transmitt. Infec.* – 2002. – Vol. 78, № 4. – P. 235–240. – DOI: 10.1136/sti.78.4.235.

71. Buchanan, R. Innate and adaptive genetic pathways in HCV infection / R. Buchanan, T. Hydes, S. I. Khakoo // *Tissue Antigens.* – 2015. – Vol. 85, № 4. – P. 231–240. – DOI: 10.1111/tan.12540.

72. Busch, M. P. Insights into the epidemiology, natural history and pathogenesis of hepatitis C virus infection from studies of infected donors and blood products recipients / M. P. Busch // *Transfus. Clin. Biol.* – 2001. – Vol. 8, № 3. – P. 200–206. – DOI: 10.1016/s1246-7820(01)00125-2.

73. Change of acute hepatitis B transmission routes in Japan / S. Arima, K. Michitaka, N. Horiike [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38, № 8. – P. 772–775. – DOI: 10.1007/s00535-003-1144-5.

74. Cui, Y. Update on epidemiology of hepatitis B and C in China / Y. Cui, J. Jia // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 28, Suppl. 1. – P. 7–10. – DOI: 10.1111/jgh.12220.
75. Cytokines and HCV-related autoimmune disorders / A. Antonelli, S. M. Ferrari, I. Ruffilli, P. Fallahi // *Immunol Res.* – 2014. – Vol. 60, № 2-3. – P. 311–319. – Doi: 10.1007/s12026-014-8569-1.
76. Cytokines and HCV-related disorders / P. Fallahi, C. Ferri, S. M. Ferrari [et al.] // *Clin. Dev. Immunol.* – 2012. – № 2012. – P. 468107. – DOI: 10.1155/2012/468107.
77. Decreased serum total T3 level in hepatitis B and C related cirrhosis by severity of liver damage / F. Mansour-Ghanaei, M. Mehrdad, S. Mortazavi [et al.] // *Ann. Hepatol.* – 2015. – Vol. 11, № 5. – P. 667–671.
78. Detection of hepatitis C virus in thyroid tissue from patients with chronic HCV infection / J. Bartolomé, E. Rodríguez-Iñigo, P. Quadros [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2008. – Vol. 80, № 9. – P. 1588–1594. – DOI: 10.1002/jmv.21269.
79. Development of thyroid diseases in the treatment of chronic hepatitis C with alpha-interferon may be a good prognosticator in achieving a sustained virological response: a meta-analysis / H. A. Tran, G. E. Malcolm Reeves, R. Gibson, J. R. Attia // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2009. – Vol. 24, № 7. – P. 1163–1168. – DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.05874.x.
80. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection / A. Craxi, J.-M. Pawlotsky, H. Wedemeyer [et al.] ; European Association for the Study of the Liver // *Journal of Hepatology.* – 2011. – Vol. 55. – P. 245–264. – DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.003.
81. Effects of combined interferon alpha and ribavirin therapy on thyroid functions in patients with chronic hepatitis C / A. Nadeem, M. Aslam, D. A. Khan [et al.] // *J Coll Physicians Surg Pak.* – 2009. – Vol. 19, № 2. – P. 86–89.
82. Epidemiology of hepatitis B and hepatitis B virus infection in United States children / C. W. Shepard, L. Finelli, A. E. Fiore, B. P. Bell // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – Vol. 24. – P. 755–760. – DOI: 10.1097/01.inf.0000177279.72993.d5.

83. Evolution and predictive factors of thyroid disorder due to interferon alpha in the treatment of hepatitis C / M. Gelu-Simeon, A. Burlaud, J. Young [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 328–333. – DOI: 10.3748/wjg.15.328.
84. Extrahepatic manifestations associated with chronic hepatitis C infections in Poland / D. A. Zarebska-Michaluk, D. M. Lebensztejn, W. M. Kryczka, E. Skiba // *Adv. Med. Sci.* – 2017. – Vol. 55. – P. 67–73. – DOI: 10.2478/v10039-010-0009-4.
85. Extrahepatic manifestations of hepatitis C: a meta-analysis of prevalence, quality of life, and economic burden / Z. Younossi, H. Park, L. Henry [et al.] // *Gastroenterology.* – 2016. – Vol. 150, № 7. – P. 1599–1608. – DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.039.
86. Fibrosis in patients with Chronic Hepatitis C: Delection and Significance / T. Poynard, V. Ratziu, Y. Benmanov [et al.] // *Seminars in liver Disease.* –2000. – Vol. 20, № 1. – P. 47–54. – DOI: 10.1055/s-2000-9258.
87. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / K. M. Hanafiah, J. Groeger, A. D. Flaxman, S. T. Wiersma // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 1333–1342. – DOI: 10.1002/hep.26141.
88. *Global Hepatitis Report, 2017* / WHO. – Geneva : World Health Organization, 2017. – 83 p.
89. Guidelines on the diagnosis, management and prevention of hepatitis in hemophilia / M. Makris, T. Baglin, G. Dusheiko [et al.] // *Haemophilia.* – 2001. – Vol. 7, № 4. – P. 339–345. – DOI: 10.1046/j.1365-2516.2001.00527.x.
90. Gut-thyroid interrelationships / L. J. Miller, C. A. Gormon, V. L. Go // *Gastroenterology.* – 1978. – Vol. 75 (5). – P. 901–911.
91. HCV infection: pathogenesis, clinical manifestations and therapy / A. Antonelli, C. Ferri, M. Galeazzi [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2017. – Vol. 26, № 1 (Suppl 48). – P. S39–S47.
92. Heimbach, J. K. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma / J. K. Heimbach, L. M. Kulik, R. S. Finn // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 67. – P. 358–380. – DOI: 10.1002/hep.29086.

93. Hepatitis C virus associated fulminant hepatic failure / P. Farci, H. J. Alter, A. Shimoda [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 631–634. – DOI: 10.1056/NEJM199608293350904.
94. Hepatitis C Virus E2 protein induces upregulation of IL-8 pathways and production of heat shock proteins in human thyroid cells / S. S. Hammerstad, M. Stefan, J. Blackard [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 2017. – Vol. 102, № 2. – P. 689–697. – DOI: 10.1210/jc.2016-3403.
95. Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of hepatitis C virus and thyroiditis / J. T. Blackard, L. Kong, A. K. Huber, Y. Tomer // *Thyroid.* – 2013. – Vol. 23, № 7. – P. 863–870. – DOI: 10.1089/thy.2012.0507.
96. Hepatitis C virus-specific cytotoxic T cell response restoration after treatment-induced hepatitis C virus control / J. R. Larrubia, E. Moreno-Cubero, J. Miquel, E. Sanz-de-Villalobos // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 12. – P. 3480–3491. – DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3480.
97. Hepatitis C: extrahepatic manifestations / J. Metts, L. Carmichael, W. Kokor, R. Scharffenberg // *FF Essent.* – 2014. – Vol. 427. – P. 32–35.
98. Hepatitis C: transmission by toothbrushes: a myth or a reality / G. Lock, M. Dirscheri, F. Obermeier [et al.] // *J. Viral. Hepat.* – 2006. – Vol. 13, № 9. – P. 571–573. – DOI: 10.1111/j.1365-2893.2006.00735.x.
99. Histopathologic findings of autoimmunity in thyroid, pituitary, and adrenal diseases in chronic hepatitis C postmortem cases / H. A. Tran, G. E. Reeves, T. J. Lyons, J. R. Attia // *Endocr. Pract.* – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 566–569. – DOI: 10.4158/EP09359.OR.
100. Horizontal transmission of hepatitis B virus in children with chronic hepatitis B / T. Doganci, G. Uysal, T. Kir [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, № 3. – P. 418–420. – DOI: 10.3748/wjg.v11.i3.418.
101. Hsieh, M. C. Virologic factors related to interferon-alpha-induced thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C / M. C. Hsieh // *Eur. J. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 142. – P. 431–437. – DOI: 10.1530/eje.0.1420431.

102. Hwang, E. W. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) Infection / E. W. Hwang, R. Cheung // *NAJ Med. Sci.* – 2011. – Vol. 4, № 1. – P. 7–13.
103. Hypothyroid myopathy caused by interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C / Y. Nagane, K. Utsugisawa, H. Kizawa [et al.] // *Rinsho Shinkeigaku.* – 2005. – Vol. 45, № 6. – P. 441–444.
104. Hypothyroidism, hemolytic anemia and cryoglobulinemia in a patient with hepatitis C virus infection: efficacy of treatment with alpha-interferon / A. Castellano Higuera, E. González Reimers, B. Alarcó Hernández [et al.] // *An Med Interna.* – 2013. – Vol. 20, № 7. – P. 391–392.
105. Immune regulation in chronic hepatitis C virus infection / H. J. Hartling, V. C. Ballegaard, N. S. Nielsen [et al.] // *Scandinavian journal of gastroenterology.* – 2016. – Vol. 51, № 11. – P. 1387–1397. – DOI: 10.3109/00365521.2016.1170875.
106. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis / P. Cacoub, A. C. Desbois, C. Comarmond, D. Saadoun // *Gut.* – 2018. – Vol. 67, № 11. – P. 2025–2034. – DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316234.
107. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening / S. J. M. Hahne, I. K. Veldhuijzen, L. Wiessing [et al.] // *BMC Infectious Diseases.* – 2013. – Vol. 13. – P. 181. – DOI: 10.1186/1471-2334-13-181.
108. Infectivity of hepatitis C virus in plasma after drying and storing at room temperature / S. Kamili, K. Krawczynski, K. McCaustland [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2007. – Vol. 28, № 5. – P. 519–524. – DOI: 10.1086/513727.
109. Interferon- $\alpha$  Triggers Autoimmune Thyroid Diseases via Lysosomal-Dependent Degradation of Thyroglobulin / L. C. Faustino, A. Lombardi, J. Madrigal-Matute [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2018. – Vol. 103, № 10. – P. 3678–3687. – DOI: 10.1210/jc.2018-00541.
110. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome / Q. L. Choo, G. Kuo, A. J. Weiner [et al.] // *Science.* – 1989. – Vol. 244, № 4902. – P. 359–362. – DOI: 10.1126/science.2523562.

111. Jacobson, E. M. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: Back to the future / E. M. Jacobson, Y. Tomer // *J. Autoimmun.* – 2007. – Vol. 28. – P. 85–98. – DOI: 10.1016/j.jaut.2007.02.006.

112. Jadali, Z. Autoimmune diseases co-existing with hepatitis C virus infection / Z. Jadali, S. M. Alavian // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* – 2016. – Vol. 9, № 4. – P. 191–206.

113. Kao, J. H. Low incidence of hepatitis C virus transmission between spouses: a prospective study / J. H. Kao, C. J. Liu, P. J. Chen // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2000. – Vol. 15. – P. 391–395. – DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02165.x.

114. Kao, J. H. Transmission of hepatitis C virus in Asia: past and present perspectives / J. H. Kao, D. S. Chen // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2000. – Vol. 15, Suppl. – P. E91–96. – DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02108.x.

115. Latent autoimmune thyroiditis in untreated patients with HCV chronic hepatitis: a case-control study / N. Ganne-Carrie, A. Medini, E. Coderc [et al.] // *Journal of Autoimmunity.* – 2016. – Vol. 14, № 2. – P. 189–193. – DOI: 10.1006/jaut.1999.0360.

116. Long-term outcome of interferon-alpha-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment / C. Carella, G. Mazziotti, F. Morisco [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2001. – Vol. 86, № 5. – P. 1925–1929. – DOI: 10.1210/jcem.86.5.7459.

117. Long-term outcomes and risk factors of thyroid dysfunction during pegylated interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C infection in Taiwan / Y.-K. Chang, Y.-T. Tseng, K.-H. Chen [et al.] // *BMC endocrine disorders.* – 2019. – Vol. 19, № 36. – DOI: 10.1186/s12902-019-0362-7.

118. Major, M. The molecular virology of hepatitis C / M. Major, S. Feinstone // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 25, № 6. – P. 1527–1538. – DOI: 10.1002/hep.510250637.

119. Martocchia, A. Amino acid sequence homologies between HCV polyprotein and thyroid antigens / A. Martocchia, P. Falaschi // *Intern Emerg Med.* – 2007. – Vol. 2, № 1. – P. 65–67. – DOI: 10.1007/s11739-007-0018-x.

120. Mazur, L. P. Virus-associated thyroid involvement in viral hepatitis C (literature review of our own data) / L. P. Mazur // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2014. – № 6 (62). – P. 102–107.

121. McEvoy, G. K. The frequency of non-organ-specific autoantibodies in patients with chronic hepatitis C and its relation with disease severity and response to therapy / G. K. McEvoy, K. Litvak, O. H. Welsh // Iran J Clin Infect Dis. – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 5–10.

122. Miller, L. J. Gut-thyroid interrelationships / L. J. Miller, C. A. Gorman, V. L. Go // Gastroenterology. — 1978. – Vol. 75, № 5. – P. 901–911.

123. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease / M. Houghton, A. Weiner, J. Han [et al.] // Hepatology. – 1991. – Vol. 14, № 2. – P. 381–388.

124. Mori, K. Viral infection in induction of Hashimoto's thyroiditis: a key player or just a bystander? / K. Mori, K. Yoshida // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. 418–424. – DOI: 10.1097/MED.0b013e32833cf518.

125. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992–2001: A prospective cohort study / I. Plug, J. G. Van Der Bom, M. Peters [et al.] // J. Thromb. Haemost. – 2006. – Vol. 4, № 3. – P. 510–516. – DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01808.x.

126. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: rate of infection and assessment of viral load and IgM anti-HCV as risk factors / M. G. Dal, P. D'Agaro, F. Ansaldi [et al.] // J. Med. Virol. – 2002. – Vol. 67. – P. 137–142. – DOI: 10.1002/jmv.2202.

127. Negro, F. Extrahepatic manifestations in hepatitis C virus infection / F. Negro, G. Esmat // Journal of Advanced Research. – 2017. – Vol. 8, № 2. – P. 85–87. – DOI: 10.1016/j.jare.2016.08.004.

128. Perinatal transmission of hepatitis C virus in northern India / A. Sood, V. Midha, M. Bansal [et al.] // Indian J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 31, № 1. – P. 27–29. – DOI: 10.1007/s12664-012-0163-7.

129. Pouthier, D. Lupus syndrome, hypothyroidism and bullous skin lesions

after interferon alfa therapy for hepatitis C in a haemodialysis patient / D. Pouthier, F. Theissen, R. L. Humbel // *Nephrol Dial Transplant*. – 2012. – Vol. 17, № 1. – P. 174. – DOI: 10.1093/ndt/17.1.174.

130. Prevalence of hepatitis C virus infection among men who have sex with men at a Boston community health center and its association with markers of high-risk behavior / D. E. Cohen, C. J. Russell, S. A. Golub [et al.] // *AIDS Patient Care STDs*. – 2006. – Vol. 20, № 8. – P. 557–564. – DOI: 10.1089/apc.2006.20.557.

131. Prevalence of HIV, hepatitis B and hepatitis C infection in thalassemia major patients in tertiary care hospital, Gujarat / H. Bhavsar, K. Patel, M. Vegad [et al.] // *NJIRM*. – 2011. – Vol. 2, № 3. – P. 47–51.

132. Ranger-Rogez, S. Hepatitis viruses: mother to child transmission / S. Ranger-Rogez, A. F. Denis // *Pathol. Biol*. – 2002. – Vol. 9. – P. 568–575. – DOI: 10.1016/s0369-8114(02)00351-6.

133. Recommendations for the treatment of hepatitis C Polish Group of HCV Experts – 2015 / W. Halota, R. Flisiak, A. Boroń-Kaczmarek [et al.] ; Polish Group of HCV Experts // *Clin Exp Hepatol*. – 2015. – Vol. 3. – P. 97–104. – DOI: 10.5114/ceh.2015.55566

134. Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C / X. Moncoucy, F. Leymarie, B. Delemer [et al.] // *Gastroenterol Clin Biol*. – 2005. – Vol. 29, № 4. – P. 339–345. – DOI: 10.1016/s0399-8320(05)80778-x.

135. Roberts, E. A. Chronic hepatitis C virus infection / E. A. Roberts, L. Yeung // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 36, № 5 (Suppl. 1). – P. S106–S113.

136. Search for hepatitis C virus extrahepatic replication sites in patients with acquired immunodeficiency syndrome: specific detection of negative-strand viral RNA in various tissues / T. Laskus, M. Radkowski, L. F. Wang [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 28, № 5. – P. 1398–1401. – DOI: 10.1002/hep.510280531. PMID: 9794927.

137. Siddeq, R. A randomised control trial to compare thyroid disorder (TD) among CHC (chronic hepatitis C) patients: IFN-alpha Vs peg-IFN therapy / R. Siddeq, Sh. Mehmood, M. U. Abid // *Indo American Journal Of Pharmaceutical Sciences*. –

2018. – Vol. 5, № 10. – P. 10006–10012.

138. Sousa Mde, A. Sequence similarity between thyroid self-protein and hepatitis C virus polyprotein: Possible triggering mechanism of autoimmune thyroiditis / A. Sousa Mde, R. Paraná, L. J. Andrade // *Arq Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 53, № 3. – P. 185–191. – DOI: 10.1590/S0004-28032016000300012.

139. Structural biology of hepatitis C virus / F. Penin, J. Dubuisson, F. A. Rey [et al.] // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39, № 1. – P. 5–19. – DOI: 10.1002/hep.20032.

140. Surla, G. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C treatment with interferon alpha / G. Surla, R. Mahler, I. M. Jacobson // *Am J Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95, № 9. – P. 2520.

141. Sy, T. Epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection / T. Sy, M. M. Jamal // *Int. J. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 3. – P. 41–46. – DOI: 10.7150/ijms.3.41.

142. Temporal relationship between the appearance of thyroid autoantibodies and development of destructive thyroiditis in patients undergoing treatment with two different type-1 interferons for HCV-related chronic hepatitis: a prospective study / G. Mazziotti, F. Sorvillo, G. Stornaiuolo [et al.] // *J Endocrinol Invest.* – 2002. – Vol. 25, № 7. – P. 624–630. – DOI: 10.1007/BF03345087.

143. 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 / C. Carella, G. Mazziotti, F. Morisco [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2002. – Vol. 146, № 6. – P. 743–749. – DOI: 10.1530/eje.0.1460743.

144. The natural history of interferon-alpha2b-induced thyroiditis and its exclusivity in a cohort of patients with chronic hepatitis C infection / O. Dalgard, K. Bjørø, K. Hellum [et al.] // *QJM.* – 2009. – Vol. 102, № 2. – P. 117–122. – DOI: 10.1093/qjmed/hcn150.

145. The role of human parvovirus B19 and hepatitis C virus in the development of thyroid disorders / P. Fallahi, S. M. Ferrari, R. Vita [et al.] // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 529–535. – DOI: 10.1007/s11154-016-9361-4.

146. The role of parenteral antischistosomal therapy in the spread of hepatitis C

virus in Egypt / C. Frank, M. K. Mohamed, G. T. Strickland [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 887–891. – DOI: 10.1016/s0140-6736(99)06527-7.

147. Thyroid disease in HCV carriers undergoing antiviral therapy with interferon plus ribavirin / R. Paraná, M. Cruz, R. Santos-Jesus [et al.] // *Braz J Infect Dis*. – 2000. – Vol. 4, № 6. – P. 284–290.

148. Thyroid disturbance related to chronic hepatitis C infection: role of CXCL10 / D. L. Danilovic, M. C. Mendes-Correa, M. C. Chammas [et al.] // *Endocr J*. – 2013. – Vol. 60. – P. 583–590. – DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0321.

149. Thyroid dysfunction during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C: challenges in differential diagnosis and treatment / R. Certo, G. Giuffrida, A. Campenni [et al.] // *Atti della Accademia Peloritana dei Pericolanti-Classe di Scienze Medico-Biologiche*. – 2018. – Vol. 106, № 2. – DOI: 10.6092/1828–6550/APMB.106.2.2018.A3.

150. Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection / G. Indolfi, G. Stagi, E. Bartolini [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2018. – Vol. 68, № 1. – P. 117–121. – DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03009.x.

151. Thyroid involvement in hepatitis C – associated mixed cryoglobulinemia / P. Fallahi, S. M. Ferrari, D. Giuggioli [et al.] // *Hormones (Athens)*. – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 16–23. – DOI: 10.1007/BF03401317.

152. Transient Hypothyroidism and Autoimmune Thyroiditis in Children with Chronic Hepatitis C Treated with Pegylated-interferon- $\alpha$ -2b and Ribavirin / D. Serranti, G. Indolfi, G. Nebbia [et al.] ; Italian Study Group for Treatment of Chronic Hepatitis C in Children // *Pediatr Infect Dis J*. – 2018. – Vol. 37, № 4. – P. 287–291. – DOI: 10.1097/INF.0000000000001791.

153. Transmission of Hepatitis C Virus Among People Who Inject Drugs: Viral Stability and Association With Drug Preparation Equipment / J. Doerrbecker, P. Behrendt, P. Mateu-Gelabert [et al.] // *J. Infect. Dis*. – 2013. – Vol. 207, № 2. – P. 281–287. – DOI: 10.1093/infdis/jis677.

154. Transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis B virus by

blood brotherhood rituals / H. Leblebicioglu, D. Turan, M. Sunbul [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 35, N 3. – P. 210. – DOI: 10.1080/0036554021000027012.

155. Veldhuijzen, I. K. The importance of imported infections in maintaining hepatitis B in The Netherlands / I. K. Veldhuijzen, L. J. Smits, M. J. van de Laar // *Epidemiol. Infect.* – 2005. – Vol. 133. – P. 113–119. – DOI: 10.1017/s0950268804003164.

156. Yang, R. Prevalence of thyroid autoantibodies in hepatitis C and hepatitis B infection in China / R. Yang, Z. Shan, Y. Li // *Intern Med.* – 2011. – Vol. 50, № 8. – P. 811–815. – DOI: 10.2169/internalmedicine.50.4870.

## СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн исследования. . . . .	С. 30
2.	Рисунок 2 – Пути передачи гепатита С в группах исследования. . . . .	С. 41
3.	Рисунок 3 – Структурные изменения структуры щитовидной железы. . . . .	С. 44
4.	Рисунок 4 – Спектр тиреоидной патологии и функционального состояния щитовидной железы в основной группе. . . . .	С. 45
5.	Рисунок 5 – Результаты осмотра и пальпации у пациентов с ХГС. . . . .	С. 49
6.	Рисунок 6 – Сравнение основной и сравниваемой групп по вирусной нагрузке (общей, превышающей 20 000 000 копий/мл и не превышающей это значение). . . . .	С. 51
7.	Рисунок 7 – Распределение генотипов HCV у пациентов в группах исследования ( $p > 0,05$ ). . . . .	С. 62
8.	Рисунок 8 – Уровень ТТГ у мужчин и женщин в группах исследования. . . . .	С. 66
9.	Рисунок 9 – Показатели ТЗсв в сыворотке крови у мужчин и женщин с разной стадией фиброза печени. . . . .	С. 66
10.	Рисунок 10 – Уровень ТЗсв в сыворотке крови у больных с ХГС в зависимости от стадии фиброза ( $M \pm m$ ). . . . .	С. 74
11.	Рисунок 11 – Поле корреляции и график парной регрессии зависимости стадии фиброза от возраста пациентов. . . . .	С. 76
12.	Рисунок 12 – Поле корреляции и график парной регрессии зависимости стадии фиброза от длительности заболевания. . . . .	С. 77
13.	Рисунок 13 – Биохимическая активность хронического гепатита С у пациентов основной группы. . . . .	С. 78
14.	Рисунок 14 – Прогностическая ценность факторов риска развития патологии щитовидной железы при хроническом гепатите С. . . . .	С. 102
15.	Таблица 1 – Объем выполненных исследований. . . . .	С. 34
16.	Таблица 2 – Результаты биохимического анализа крови у	

	пациентов с ХГС ( $M \pm m$ ). . . . .	С. 42
17.	Таблица 3 – Распределение пациентов по стадиям фиброза печени. . . . .	С. 43
18.	Таблица 4 – Параметры тиреоидного статуса в исследуемой группе ( $M \pm m$ ). . . . .	С. 44
19.	Таблица 5 – Основные клинические синдромы в группах исследования. . . . .	С. 47
20.	Таблица 6 – Основные клинические проявления у пациентов с ХГС в группах сравнения. . . . .	С. 47
21.	Таблица 7 – Средние показатели биохимического анализа крови у пациентов в группах исследования ( $M \pm m$ ). . . . .	С. 50
22.	Таблица 8 – Основные клинические симптомы в зависимости от пола. . . . .	С. 53
23.	Таблица 9 – Средние показатели биохимического анализа крови у мужчин и женщин в группах исследования ( $M \pm m$ ). . . . .	С. 54
24.	Таблица 10 – Средние показатели общего анализа крови у мужчин и женщин в группах исследования ( $M \pm m$ ). . . . .	С. 56
25.	Таблица 11 – Частота клинических симптомов в группах исследования в зависимости от возраста (% , абс.). . . . .	С. 57
26.	Таблица 12 – Средние показатели биохимического анализа крови у пациентов в группах исследования в зависимости от возраста ( $M \pm m$ ). . . . .	С. 58
27.	Таблица 13 – Частота клинических проявлений в группах исследования в зависимости от длительности заболевания (% , абс.). . . . .	С. 59
28.	Таблица 14 – Средние значения показателей биохимического анализа крови у пациентов в группах сравнения в зависимости от длительности заболевания ( $M \pm m$ ). . . . .	С. 61
29.	Таблица 15 – Частота клинических признаков у больных основной группы в зависимости от генотипа ( $n = 120$ ). . . . .	С. 63
30.	Таблица 16 – Средние значения уровня ТТГ и гормонов щитовидной железы в группах сравнения ( $M \pm m$ ). . . . .	С. 64

31. Таблица 17 – Средние показатели Т3общ, Т4общ в сыворотке крови у пациентов в зависимости от стадии фиброза ( $M \pm m$ ). . . . . С. 68
32. Таблица 18 – Средние показатели ТТГ, гормонов щитовидной железы и Ат-ТПО в группах сравнения в зависимости от длительности заболевания ( $M \pm m$ ). . . . . С. 69
33. Таблица 19 – Средние показатели Т3общ, Т4общ в сыворотке крови у пациентов в группах сравнения в зависимости от стадии фиброза ( $M \pm m$ ). . . . . С. 71
34. Таблица 20 – Средний уровень Т3общ, Т4общ в сыворотке крови у пациентов с разными генотипами HCV в зависимости от стадии фиброза ( $M \pm m$ ). . . . . С. 73
35. Таблица 21 – Частота встречаемости стадий фиброза печени и средние показатели возраста и длительности заболевания на разных стадиях фиброза печени у пациентов 1-й (основной) группы ( $X \pm mx$ ). . . . . С. 75
36. Таблица 22 – Соотношение биохимической активности и стадии фиброза печени при ХГС ( $X \pm mx$ ). . . . . С. 79
37. Таблица 23 – Четырехпольная таблица для определения RR, фактор риска «повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза». . . . С. 81
38. Таблица 24 – Исходная таблица для определения OR, фактор риска «повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза». . . . . С. 85
39. Таблица 25 – Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска «повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза». . . . . С. 86
40. Таблица 26 – Критерии оценки силы связи между фактором риска «повышение активности трансаминаз более чем в 2 раза» и исходом. . . . . С. 86
41. Таблица 27 – Четырехпольная таблица для определения RR, фактор риска «низкий индекс массы тела». . . . . С. 87
42. Таблица 28 – Исходная таблица для определения OR, фактор риска

	«низкий индекс массы тела» . . . . .	С. 88
43.	Таблица 29 – Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска «низкий индекс массы тела» . . . . .	С. 89
44.	Таблица 30 – Критерии оценки силы связи между фактором риска «низкий индекс массы тела» и исходом. . . . .	С. 90
45.	Таблица 31 – Четырехпольная таблица для определения RR, фактор риска «длительность заболевания более 5 лет». . . . .	С. 91
46.	Таблица 32 – Исходная таблица для определения OR, фактор риска «длительность заболевания более 5 лет». . . . .	С. 92
47.	Таблица 33 – Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска «длительность заболевания более 5 лет». . . . .	С. 93
48.	Таблица 34 – Критерии оценки силы связи между фактором риска «длительность заболевания более 5 лет» и исходом. . . . .	С. 94
49.	Таблица 35 – Четырехпольная таблица для определения RR, фактор риска «генотип вируса Ib». . . . .	С. 94
50.	Таблица 36 – Исходная таблица для определения OR, фактор риска «генотип вируса Ib». . . . .	С. 95
51.	Таблица 37 – Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска «генотип вируса Ib». . . . .	С. 96
52.	Таблица 38 – Критерии оценки силы связи между фактором риска «генотип вируса Ib» и исходом. . . . .	С. 97
53.	Таблица 39 – Четырехпольная таблица для определения RR, фактор риска «терапия в интерферонсодержащем режиме». . . . .	С. 98
54.	Таблица 40 – Исходная таблица для определения OR, фактор риска «терапия в интерферонсодержащем режиме». . . . .	С. 99
55.	Таблица 41 – Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска «терапия в интерферонсодержащем режиме». . . . .	С. 100

56. Таблица 42 – Критерии оценки силы связи между фактором риска «генотип вируса Іb» и исходом. . . . . С. 100
57. Таблица 43 – Прогностическая ценность факторов риска развития патологии щитовидной железы при гепатите С. . . . . С. 101
58. Таблица 44 – Факторы риска развития дисфункции щитовидной железы при хроническом гепатите С и их оценка в баллах. . . . . С. 103
59. Таблица 45 – Шкала для определения степени риска развития дисфункции щитовидной железы при хроническом гепатите С. . . . . С. 103