

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Барнаул)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Никонорова Марина Анатольевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Тихонова Елена Петровна

(Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии)

доктор медицинских наук, профессор

Павелкина Вера Федоровна

(Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, кожных и венерических болезней, г. Саранск)

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (г. Москва)

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2020 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел. 8 (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52; тел. 8 (383) 229-10-83); <http://ngmu.ru/dissertation/487>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

И. В. Куимова

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 [Ивашкин В. Т. и соавт., 2017; WHO. Global hepatitis report, 2017]. Известно, что при хронической HCV-инфекции преимущественно поражается печень, однако у 40–45 % пациентов заболевание манифестирует внепеченочными проявлениями, которые, в ряде случаев, определяют прогноз заболевания [Шауменова Ж. З. и соавт., 2013; Яценко Е. А. и соавт., 2014; Грязнова М. А. и соавт., 2017]. Доказано влияние вируса гепатита С (HCV) на функциональное состояние щитовидной железы [Doertbecker J., 2013], реализующееся в виде различных форм ее дисфункции, выявляемых у 7–12 % пациентов ХГС [Шерлок Ш. и соавт., 2003]. 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- α (ИФН) [Галеева З. М., Колчманова О. И., 2012; Пикулев Д. В., Клеменов А. В., 2017; Bartolomé J. et al., 2018]. Более того, наличие аутоиммунного тиреоидита с компенсированной функцией щитовидной железы рассматривается в качестве основного фактора риска развития её дисфункции на фоне терапии ИФН- α [Farci P., Alter H. J., Shimoda A. et al., 1996; Paraná R. et al., 2002; Nagane Y. et al., 2005; Serranti D. et al., 2018]. Безусловно, печень играет важную роль в процессах метаболизма, транспорта, хранения и экскреции тиреоидных гормонов. В связи с нарушением при хроническом гепатите С белково-синтетической функции печени, несомненно, может страдать и транспорт тиреоидных гормонов [Сергеева Т. А., 2008; Moncoucy X. et al., 2005; Mittal M. et al., 2013]. 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 [Олейник Е. А., 2016; Рашидова М. А. и соавт., 2019].

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 % [Farci P., Alter H. J., Shimoda A. et al., 1996; Bini E. J., Mehandru S., 2014]. Ряд работ, однозначно, демонстрирует зависимость клинического течения ХГС от пола и возраста пациентов, длительности заболевания и генотипа вируса [Олейник Е. А., 2016; Mansour-Ghanaei F. et al., 2015]. Показано, что у женщин более высокий процент антитиреоидных антител, чем у мужчин, который увеличивается с возрастом [Siddeq R. et al., 2018]. Более того, наличие аутоиммунного тиреоидита с

компенсированной функцией щитовидной железы рассматривается в качестве основного фактора риска развития её дисфункции на фоне терапии ИФН- α [Рукина Н. Ю., 2004; Farci P., Alter H. J., Shimoda A. et al., 1996; Paraná R. et al., 2002; Nagane Y. et al., 2005; Younossi Z., Park H., Henry L., 2016; Serranti D. et al., 2018].

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.

Основные 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), на конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Астана, 2012), на научно-практических конференциях молодых ученых «Молодежь – Барнаулу» (Барнаул, 2017, 2019), на конференциях Алтайского государственного медицинского университета, посвященных Дню Российской науки (Барнаул, 2015–2019).

Диссертационная работа апробирована на заседании экспертного научного совета Алтайского государственного медицинского университета (Барнаул, 2019).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы Алтайского государственного медицинского университета 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 в практику. Результаты исследования включены в практику при оказании медицинской помощи больным Городской поликлиники № 3 (г. Барнаул), Краевой клинической больницы (г. Барнаул), в образовательный процесс подготовки по программам специалитета, ординатуры, аспирантуры и дополнительного последиplomного образования кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии Алтайского государственного медицинского университета. Разработана программа для ЭВМ «Определение степени риска развития дисфункции щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2019665948 от 03 декабря 2019).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 12 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 3 статьи в научных журналах, 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 диссертации. Диссертация изложена на 139 страницах и состоит из введения, 4 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. Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления и разработке дизайна исследования, анализе и обобщении полученных результатов. Диссертантом проведен мониторинг всех параметров, аналитическая и статистическая обработка, научное обоснование и обобщение полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки цели и задач, их клинической, лабораторной и инструментальной реализации до обсуждения полученных данных в научных публикациях, докладах и их внедрения в клиническую практику.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 218 пациентов хроническим гепатитом С гастроэнтерологического и инфекционного отделений Городской больницы № 5 (г. Барнаул) в возрасте от 18 до 59 лет в период с 2014 по 2018 год. В работе с пациентами соблюдали этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, в редакции 2000 года). Исследование одобрено на заседании этического комитета при Алтайском государственном медицинском университете (протокол № 12 от 29.10.2013).

Критерии включения больных в исследование: установленный диагноз ХГС, возраст от 18 до 59 лет, при наличии сопутствующих хронических заболеваний – фаза ремиссии, отсутствие заболеваний щитовидной железы в анамнезе, подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие микст-инфекций – гепатита В и ВИЧ-инфекции, проводимая противовирусная терапия до включения в исследование, алкоголизм, беременность, указания на психические заболевания в анамнезе.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

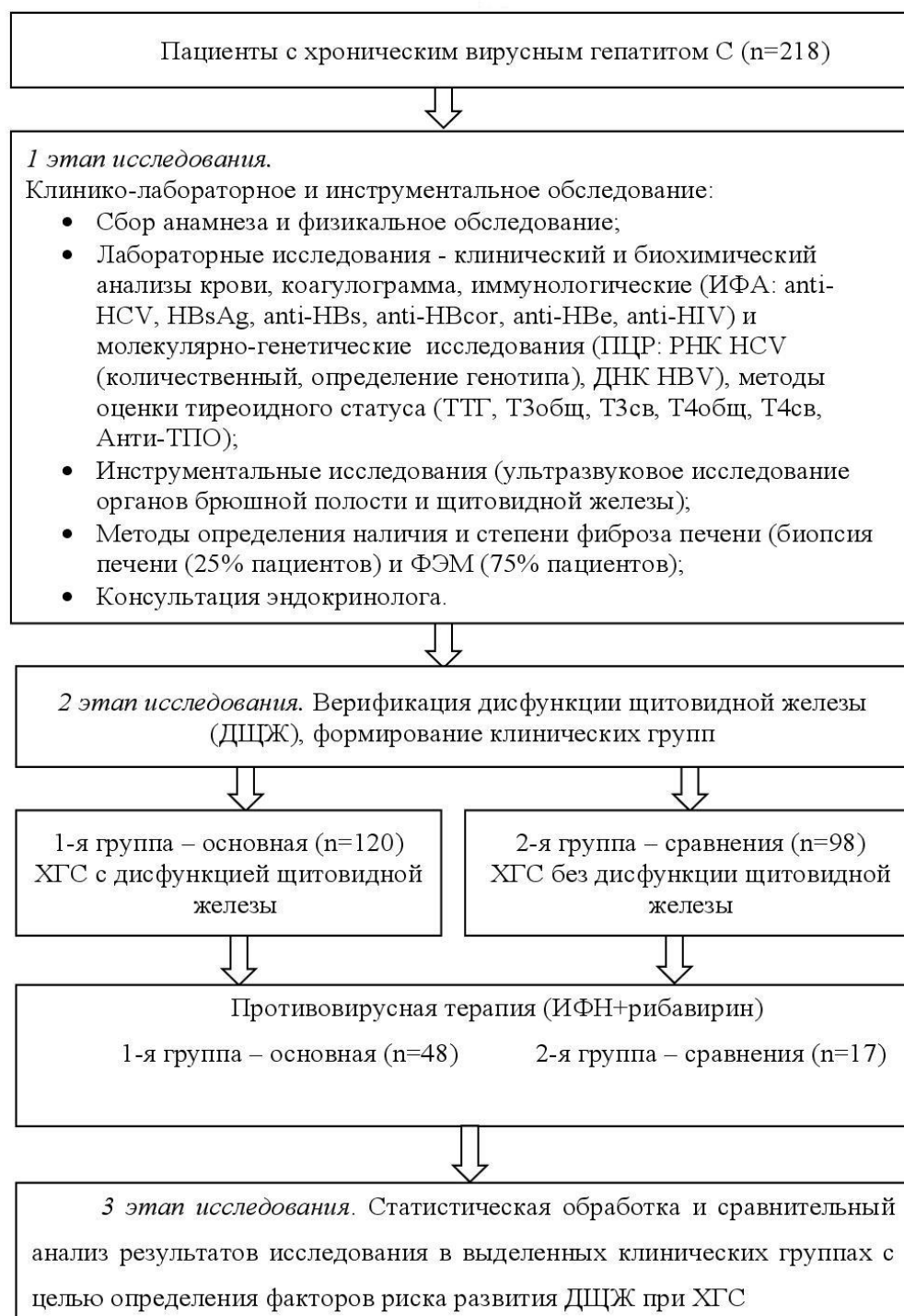


Рисунок 1 – Дизайн исследования

На I этапе все пациенты (218 человек) при поступлении в стационар 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 (ТТГ; Т3 общий и свободный, Т4 общий и свободный, антител к тиреопероксидазе (Ат-ТПО); 3) инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы; 4) методы определения наличия и стадии фиброза печени – фиброзластометрия (ФЭМ) и биопсия печени с использованием шкалы METAVIR и/или результаты биопсии печени с определением индекса гистологической активности (ИГА) по шкале R. G. Knodell.

Диагноз ХГС установлен на основании наличия антител к HCV (скрининговый тест) и 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.). 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) (таблица 1):

Таблица 1 – Основные критерии дисфункции щитовидной железы

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 клинико-лабораторных критериев и заключения эндокринолога), лица в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст 35,9 лет $\pm$ 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 лет $\pm$ 9,7 года).

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, 2017) 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 Городской больницы № 5 г. Барнаула 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 α (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.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакета программ Microsoft Office Excel в операционной среде Windows 10 и Statistica 10.0. При определении прогностической ценности факторов риска развития дисфункции

щитовидной железы при ХГС и разработке прогностической шкалы вычисляли: абсолютный риск в основной группе (EER), абсолютный риск в группе сравнения (CER), относительный риск (RR), стандартную ошибку относительного риска (S), нижнюю границу 95 % ДИ (CI), верхнюю границу 95 % ДИ (CI), снижение относительного риска (RRR) и отношение шансов (OR). Определены критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска и установлен уровень значимости следующих критериев: Хи-квадрат, Хи-квадрат с поправкой Йейтса, Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие, критерий Фишера (двусторонний), а также критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом: критерий ϕ , критерий V Крамера, критерий K Чупрова, коэффициент сопряженности Пирсона (C) и нормированное значение коэффициента Пирсона (C'). Интерпретацию полученных значений статистических критериев производили согласно рекомендациям Rea & Parker.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в стационар пациенты ($n = 218$) 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 % – увеличение размеров печени и у 9,1 % больных увеличение селезенки.

В клинической картине у 39,4 % больных отмечено сочетание астеновегетативного и диспепсического синдрома, 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. По результатам ультразвукового исследования печени преобладали – гепатомегалия (23,3 %) и диффузно-неоднородные изменения структуры печени (44,4 %). Начальная стадия фиброза (F1) установлена у 46,7 %

больных, умеренный фиброз (F2) – у 41,7 %, выраженный фиброз (F3) – у 8,2 % и стадия цирроза печени (F4) – у 3,2 %.

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 (6,8 %), снижение ниже нормы у 8 (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 % больных.

По УЗИ изменения структуры щитовидной железы выявлены у 82,5 % пациентов, из них у 42,5 % – диффузные изменения структуры щитовидной железы, у 27 % – узлы в паренхиме щитовидной железы и у 13,3 % – кистозные образования. Данные пациенты осмотрены эндокринологом, и установлены следующие заболевания щитовидной железы с указанием функционального состояния (рисунок 2).

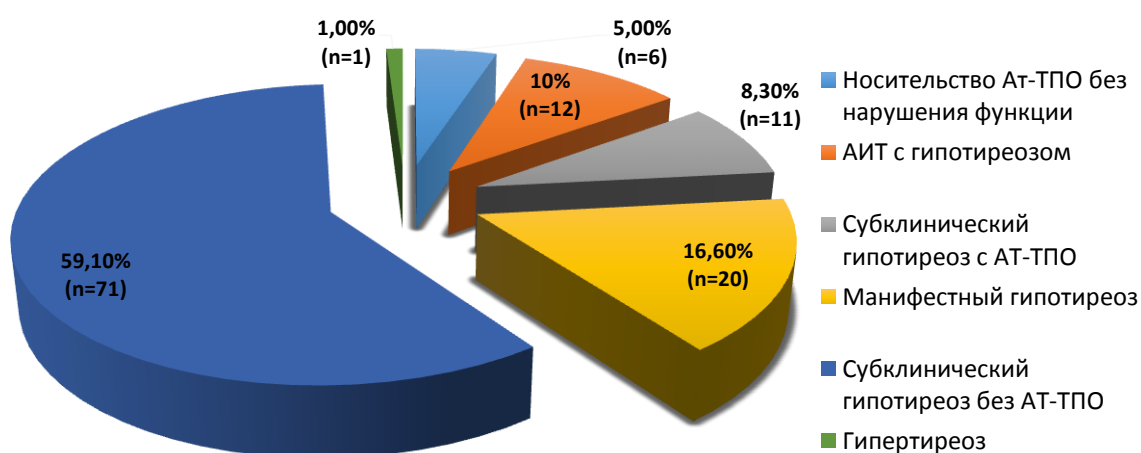


Рисунок 2 – Спектр тиреоидной патологии и функционального состояния щитовидной железы в основной группе

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.

По данным ряда авторов, у значительно большей, чем в нашем исследовании, части пациентов с хроническим гепатитом С определяются повышенные уровни антипероксидазных антител (31–42,5 %) (Тепперман Е. А., 1998) и антител к тиреопероксидазе (4,1 % до 15 %) (Балаболкин А. Б., 2005), которые чаще выявляются у женщин (Игнатова Т. М., 2005). В нашем исследовании не установлено различий данных показателей у мужчин и женщин.

У пациентов с дисфункцией щитовидной железы отмечено преобладание астеновегетативного синдрома, изолированно протекавшего у половины больных, у остальных – в сочетании с диспепсическим и (или) артралгическим синдромом. В группе сравнения бессимптомное течение заболевания наблюдали чаще, чем в основной группе (таблица 2).

Таблица 2 – Основные клинические синдромы в группах исследования

Синдромы и их сочетание	Группа 1 (основная) (n = 120)		Группа 2 (сравнения) (n = 98)		Р*
	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 Р различия достоверны.					

Такие симптомы, как слабость, снижение работоспособности, боли в области печени и снижение массы тела чаще отмечались в группе 1 с дисфункцией щитовидной железы ($p < 0,05$). Увеличение размеров печени также чаще наблюдали у пациентов основной группы ($p = 0,025$).

В биохимическом анализе крови (таблица 3) выраженность цитолитического синдрома у больных основной группы характеризовалась повышением активности АЛТ в 3 раза и АСТ в 2 раза (у 49,1 %) по сравнению с пациентами группы сравнения (5,1 %).

Таблица 3 – Средние показатели биохимического анализа крови у пациентов в группах исследования (М + 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 Р различия достоверны.				

У 46,6 % пациентов основной группы отмечено снижение альбумина и у 59,1 % больных – повышение уровня глобулинов. Наблюдалось снижение

альбумин/глобулинового коэффициента (А/Г) у пациентов основной группы ($p = 0,002$).

Увеличение размеров печени и диффузные изменения структуры печени (по УЗИ) выявлены у 38,3 % пациентов основной группы и только у 18,3 % в группе сравнения ($p = 0,025$). Такие клинические признаки, как увеличение селезенки (у 9,1 %), сосудистые звездочки и пальмарная эритема (3,3 %) выявлены только у пациентов основной группы.

Не установлено отличий в группах исследования по уровню РНК HCV: низкая вирусная нагрузка HCV (<2000000 копий/мл) – у 84,1 % основной группы и у 74,4 % группы сравнения, высокая нагрузка HCV (>2000000 копий/мл) – у 15,8 % больных основной группы и у 25,5 % – группы сравнения ($p = 0,284$).

Пациенты основной группы отмечали проявления астеновегетативного синдрома и, как следствие, снижение трудоспособности, особенно женщины (100 % женщин и 72,1 % мужчин, $p < 0,001$), что соответствует результатам других исследователей (Соринсон С. Н., 1997; Игнатова Т. М., 2000; Никитин И. Г., 2000; Шерлок Ш., Дули Дж., 2002; Kato Y., 2000; Као J. Н., 2000). Гепатомегалия чаще выявлялась у мужчин, чем у женщин (45 % и 39 % соответственно, $p < 0,05$), спленомегалия – только у женщин в 16,9 % ($p < 0,01$). Различий в лабораторных показателях не установлено.

Больные основной группы старше 40 лет чаще, чем пациенты группы сравнения, отмечали проявления астенического синдрома ($p < 0,05$), при этом такие признаки, как умеренная гепатомегалия, спленомегалия выявлены у пациентов старше 40 лет в группе сравнения ($p < 0,05$).

У пациентов основной группы с длительностью заболевания более 5 лет умеренный фиброз (F2) установлен у $42 \% \pm 3 \%$ пациентов по сравнению с $17 \% \pm 2 \%$ среди пациентов со сроками заболевания менее 5 лет ($p < 0,05$). Отмечена корреляция между стадией фиброза и возрастом пациентов ($r = 0,42$, $p < 0,05$). Средняя прямая связь между выраженностью фиброза и возраста 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) ($50 \% \pm 4 \%$) по сравнению с пациентами моложе 40 лет ($22 \% \pm 5 \%$) ($p < 0,001$) (рисунок 3).

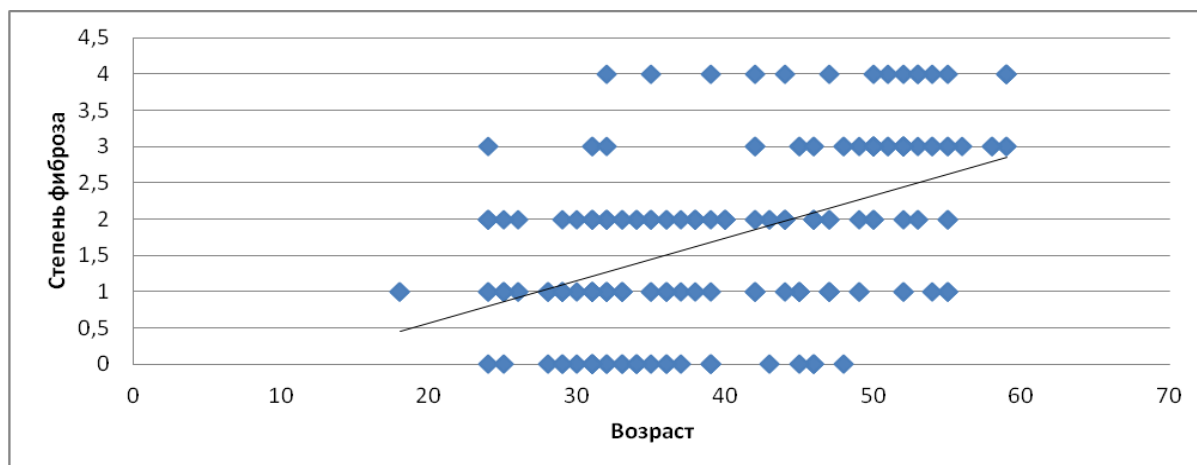


Рисунок 3 – Поле корреляции и график парной регрессии зависимости стадии фиброза и возраста пациентов

Установлена сильная прямая корреляционная связь между выраженностью фиброза и возрастом пациентов (старше 40 лет) и длительностью заболевания (более 5 лет), что согласуется с данными других исследователей (Гусева Д. А., 2007; Рукина Н. Ю., 2007; Карев В. Е., 2015; Павлов Ч. С., 2011; Патлусова Е. П., 2018). В отличие от результатов работ, в которых показано, что мужской пол является независимым фактором, определяющим темпы прогрессирования ХГС (Никитин И. Г., 2000; Игнатова Т. М., 2000; Шерлок Ш. и Дули Дж., 2002; Нюо Т., 2000; Roynard T. et al., 1997), в данной работе мы не отметили влияния этого фактора на стадию фиброза печени.

Показано, что наличие сопутствующей дисфункции щитовидной железы не влияло на активность воспалительного процесса и стадию фиброза ХГС. При этом стадия фиброза значимо коррелировала со степенью активности патологического процесса в печени.

Среди пациентов основной группы преобладал 1b генотип (у 63,4 %), а в группе сравнения – 3a генотип (у 38,7 %) (рисунок 4). В зависимости от генотипа HCV в группах сравнения выявлен ряд особенностей.

Так, у больных ХГС с генотипом 1b, при сравнении с пациентами с генотипом 3a, чаще наблюдали артралгии ($p = 0,003$) и снижение массы тела ($p = 0,003$), в то время как тошнота ($p = 0,001$) и кожный зуд ($p = 0,042$) чаще встречались у больных с 2a генотипом и увеличение селезенки у больных с генотипом 1b, по сравнению с больными, имеющими генотип 3a ($p = 0,053$).

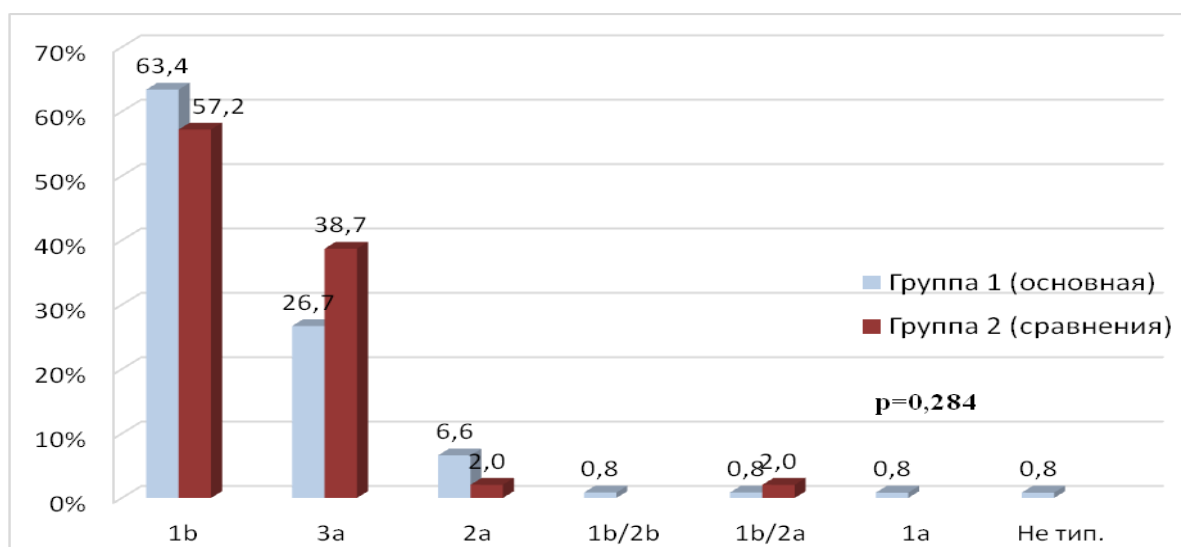


Рисунок 4 – Распределение генотипов HCV у пациентов в группах исследования ($p > 0,05$)

Таким образом, в основной группе (с патологией щитовидной железы) чаще отмечали цитолитическую активность (95,8 %), наличие астенического синдрома, либо в сочетании с диспепсическим, снижение массы тела, увеличение размеров печени и диффузно-неоднородные изменения ее структуры.

На основании факторного и дискриминантного анализа выделены следующие факторы риска развития патологии щитовидной железы: 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. Для каждого фактора риска рассчитаны относительный риск (RR – relative risk) и отношение шансов (OR – odds ratio) (таблица 4). Первоначальное определение числового значения каждого прогностического фактора в баллах проводили с учетом всех изложенных факторов по методике Jones et al. (2013).

Таблица 4 – Прогностическая ценность факторов риска развития патологии щитовидной железы при гепатите С

Фактор риска	RR	OR	95 % CI	χ^2	ϕ^*	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

Продолжение таблицы 4

Фактор риска	RR	OR	95 % CI	χ^2	ϕ^*	C**	Сила связи***	Баллы
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
Терапия в интерферонсодержащем режиме	1,569	3,176	1,257–1,959	13,229	0,246	0,239	Средняя Средняя	7
Примечания: ϕ^* – для данной методики вычислений, критерии ϕ , Крамера и Чупрова принимают одно и то же значение; C** – коэффициент сопряженности Пирсона; Сила связи*** – интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker.								

Затем определенная ранее прогностическая ценность каждого из факторов риска в баллах ретроспективно применена ко всем пациентам как основной, так и контрольной группы. Установлено, что средняя сумма баллов у пациентов основной группы составила $23,5 \pm 7,5$ при разбросе от 11 до 33 баллов, а в контрольной группе – $11,2 \pm 2,8$ при вариабельности от 0 до 14 баллов. Исходя из полученных результатов определена оценка степени риска развития дисфункции щитовидной железы при ХГС при помощи разработанной нами шкалы (таблицы 5 и 6).

Таблица 5 – 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 два раза	9
Низкий индекс массы тела (ниже 18)	7
Длительность заболевания более 5 лет	5
Генотип вируса lb	5
Терапия в интерферонсодержащем режиме	7

Таблица 6 – 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 в развитии дисфункции щитовидной железы у 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 ХГС 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Варианты дисфункции щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С (на материале Алтайского края) / **Н. С. Лубская**, М. А. Никонорова, В. М. Гранитов, О. И. Матрос // **Вестник Мордовского университета**. – 2017. – Т. 27, № 3. – С. 304–314.

2. Варианты патологии щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С / М. А. Никонорова, **Н. С. Лубская**, Е. В. Волчкова [и др.] // **Эпидемиология и инфекционные болезни**. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 172–177.

3. Функциональное нарушение щитовидной железы у пациентов с

хроническим гепатитом С / **Н. С. Лубская**, М. А. Никонорова, И. А. Вейцман [и др.] // **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки.** – 2018. – № 3. – С. 86–89.

4. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2019665948. Определение степени риска развития дисфункции щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом / **Н. С. Лубская**, М. А. Никонорова, С. А. Яцуков. – № 2019664859 ; заявл. 19.11.2019; зарегистр. 03.12.2019 // **Бюллетень «Программы для ЭВМ, базы данных и топологии интегральных микросхем».** – 2019. – № 12.

5. Аутоиммунный тиреоидит у больных с хроническим гепатитом С / М. А. Никонорова, **Н. С. Лубская**, Е. В. Волчкова, О. И. Матрос // **Бюллетень медицинской науки.** – 2018. – № 3 (11). – С. 72–76.

6. **Лубская, Н. С.** Течение хронического гепатита С у лиц с патологией щитовидной железы / **Н. С. Лубская**, В. М. Гранитов, М. А. Никонорова // **Scientist (Russia).** – 2018. – № 2 (2). – С. 9.

7. **Лубская, Н. С.** Дисфункция щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С / **Н. С. Лубская** // **Scientist (Russia).** – 2019. – № 2 (8). – С. 6.

8. Матрос, О. И. Особенности клинической картины хронического гепатита С в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом / О. И. Матрос, В. М. Гранитов, **Н. С. Лубская** // **Материалы конференции // Журнал инфектологии.** – Т. 6, № S2. – 2014. – С. 68.

9. Тиреоидный статус у пациентов с хроническим гепатитом С / М. А. Никулина, **Н. С. Лубская**, В. М. Гранитов, О. И. Матрос // **Материалы конференции // Журнал инфектологии.** – Т. 7, № S2. – 2015. – С. 71–72.

10. Дисфункции щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С в условиях йод-дефицитного региона / **Н. С. Лубская**, М. А. Никулина, В. М. Гранитов, О. И. Матрос // **Материалы VII ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием (г. Москва. 30 марта – 1 апреля 2015 г.).** – Москва, 2015. – С. 199.

11. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C / М. Nikulina, **N. Lubskaya**, А. Nikonorov, О. Matros // **Materials of 17th Internanional Congress on Infectious Diseases.** – Hyderaban India, 2016. – P. 5.

12. **Лубская, Н. С.** Факторы, влияющие на функциональное состояние щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С / **Н. С. Лубская**, И. А. Вейцман, Е. В. Никонорова // **Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации : материалы 52-й ежегодной**

Всероссийской конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Павла Васильевича Дунаева. – 2018. – С. 189–190.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АИТ	– аутоиммунный тиреоидит
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
Ат-ТПО	– антитела к тиреопероксидазе
Ауто-АТ	– аутоиммунные антитела
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ДЩЖ	– дисфункции щитовидной железы
ИФА	– иммуноферментный анализ
ИФН	– интерферон
ПВТ	– противовирусная терапия
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
РЭС	– ретикулоэндотелиальная система
T ₃	– трийодтиронин
T ₃ общ	– трийодтиронин общий
T ₃ св	– трийодтиронин свободный
T ₄	– тироксин
T ₄ общ	– тироксин общий
T ₄ св	– тироксин свободный
ТРГ	– тиреотропин-рилизинг-гормон
ФЭМ	– фиброэластометрия
ХГС	– хронический гепатит С
ЩЖ	– щитовидная железа