

*А. П. Савостин, Ж. В. Шуляк*

**НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ  
КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ  
ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С**

*Научный руководитель д-р мед. наук, проф. Е. И. Михайлова*

*Кафедра общей и клинической фармакологии*

*Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель*

***Резюме.** В статье представлены собственные результаты исследования тиреоидного статуса у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С на фоне комбинированной противовирусной терапии.*

***Ключевые слова:** гепатит С, щитовидная железа.*

***Resume.** The article submits the private results of the study of thyroid status among patients with chronic virus hepatitis C against the background of combined antiviral therapy.*

***Keywords:** hepatitis C, thyroid gland.*

**Актуальность.** Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) – широко распространенное во всем мире инфекционное заболевание, вызываемое вирусом гепатита С (HCV), которым инфицировано примерно 170 млн. человек [1].

Общепринятым методом терапии пациентов с ХВГС в настоящее время является комбинированная терапия пегилированным интерфероном альфа и рибавирином (PegIFN/RBV). Индивидуальный подход к лечению, своевременная профилактика и коррекция нежелательных явлений повышают эффективность лечения и позволяют в 60 % случаев добиться эрадикации вируса [2]. Тем не менее, ныне принятая терапия имеет и большое количество побочных эффектов, действие которых отражается на всем организме: снижение массы тела, нарушение функции ЦНС (депрессия, возбуждение, агрессивность и др.), выпадение волос, изменение показателей периферической крови, дерматологические проявления, дисфункция щитовидной железы, нейропсихиатрические симптомы, гриппоподобный синдром, гастроинтестинальные симптомы и др. [3].

Одной из наиболее актуальных и в то же время малоизученных проблем является влияние хронического вирусного гепатита С на состояние эндокринной системы, в частности, на функциональное состояние щитовидной железы. В процессах метаболизма, транспорта, хранения и

эксекреции тиреоидных гормонов важную роль играет печень, так как в ней они дейодируются, дезаминируются и декарбоксилируются, соединяясь с глюкуроновой и серной кислотами [4,5]. Гормоны щитовидной железы регулируют белково-синтетическую функцию печени, в то же время транспортные белки тиреоидных гормонов, в частности, тироксин-связывающий глобулин, тироксин-связывающий преальбумин, альбумин синтезируются в печени. В связи с нарушением при хроническом вирусном гепатите С белково-синтетической функции печени может страдать транспорт тиреоидных гормонов. При этом также следует учитывать, что существует и обратная связь между содержанием гормонов щитовидной железы и функцией печеночной клетки [5,6].

На сегодняшний день нет четкого представления о значении интерферонотерапии в отношении развития тиреоидной дисфункции у пациентов с ХВГС. В этой связи становится особенно актуальным изучение тиреоидного статуса при вирусном гепатите С, в том числе и на фоне противовирусной терапии (ПВТ).

**Цель.** Изучить влияние ПВТ на функцию щитовидной железы у пациентов с ХВГС.

**Задачи:**

1. Определить исходные показатели тиреоидного статуса у пациентов с ХВГС.
2. Оценить изменения функции щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С на фоне ПВТ.

**Материалы и методы.** В исследование вошел 21 пациент с ХВГС в возрасте от 20 до 59 лет, из них мужчин – 6 (28,6%), женщин – 15 (71,4%). У всех пациентов диагноз хронического гепатита был доказан морфологически. Определение РНК HCV и генотипирование вируса осуществлялось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Аналитическая чувствительность количественной ПЦР при определении РНК HCV составляла не менее 15 МЕ\мл. Из обследованных пациентов генотип 1b HCV имел место у 10 (47,6%) пациентов, генотип 3 HCV – у 11 (52,4%) больных.

Все пациенты получали стандартную комбинированную ПВТ: пегинтерферон альфа-2b (ПегИ  $\alpha$ -2 $\beta$ ) 1,5 мкг/кг/нед (подкожно) и рибавирин 15 мг/кг/сутки с регулярным мониторингом ответа на лечение. Продолжительность курса терапии у пациентов с генотипом 3 HCV составляла 24 недели, генотипом 1b – 48 недель.

У всех пациентов до начала ПВТ определяли уровень тиреотропного гормона (ТТГ), как наиболее раннего маркера нарушения функции щитовидной железы, с последующим контролем функции щитовидной железы каждые 3 месяца терапии на протяжении всего периода лечения. Во всех случаях тиреоидной дисфункции с изменением концентрации ТТГ диагноз уточнялся с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы и определения уровня свободного тироксина и антител к тиреоидной пероксидазе.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в операционной среде «Windows-XP» с использованием пакета прикладной программы «MedCalc», Бельгия. Соответствие распределения количественных признаков закону нормального распределения оценивали с помощью тестов Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для показателей, имеющих ненормальное распределение признака, вычислялись медиана (Me) и 95%-ный доверительный интервал (95%ДИ). Оценка взаимосвязи количественных и/или качественных признаков производилась с помощью ранговой корреляции по Кендаллу с определением коэффициента ранговой корреляции ( $\tau$ ). Использовалась следующая классификация силы корреляции в зависимости от значения ее коэффициента  $\tau$ :

$|\tau| 0,25$  – слабая корреляция;

$0,25 < |\tau| < 0,75$  – умеренная корреляция;

$|\tau| \geq 0,75$  – сильная корреляция.

При отрицательном значении коэффициента корреляции признаки обнаруживали обратную связь (чем больше значение одного признака, тем меньше значение второго признака). И, наоборот, при положительном значении коэффициента корреляции связь оценивалась как прямая.

Оценка различий между двумя выборками парных измерений производилась с помощью непараметрического статистического критерия Вилкоксона.

Статистически значимыми считали различия при уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** До начала ПВТ у всех пациентов с ВГС уровень ТТГ находился в пределах нормальных показателей и варьировал от 0,56 до 3,10 мкМЕ/мл.

Через 3 месяца от момента начала ПВТ уровень ТТГ менялся в диапазоне от 0,04 до 2,15 мкМЕ/мл. У 14 (66,7%) пациентов уровень ТТГ находился в пределах нормальных значений и варьировал в диапазоне от 0,99 до 2,15 мкМЕ/мл, у остальных 7 (33,3%) пациентов имел место субклинический и манифестный тиреотоксикоз с диапазоном уровня ТТГ от 0,04 до 0,09 мкМЕ/мл. При сравнении уровня ТТГ у пациентов с ВГС до и через 3 месяца от момента начала ПВТ получены статистически достоверные различия ( $p=0,02$ ).

Значения ТТГ через 6 месяцев после начала ПВТ менялись в диапазоне от 1,31 до 23,07 мкМЕ/мл. У 8 (38,1%) пациентов уровень ТТГ находился в пределах нормальных значений и соответствовал диапазону от 1,31 до 3,02 мкМЕ/мл, у остальных 13 (61,9%) пациентов наблюдался субклинический и манифестный гипотиреоз с диапазоном уровня ТТГ от 4,31 до 23,07 мкМЕ/мл. При сравнении уровня ТТГ у пациентов с ХВГС до и через 6 месяцев, а также через 3 и 6 месяцев от момента начала ПВТ получены статистически достоверные различия ( $p=0,03$  и  $p=0,01$ , соответственно).

При проведении корреляционного анализа на основе критерия Кендалла установлена умеренная ассоциация уровня ТТГ через 6 месяцев от момента начала

ПВТ с вирусной нагрузкой ( $\tau=-0,50$ ;  $p=0,04$ ), а также со стадией фиброза ( $\tau=-0,50$ ;  $p=0,04$ ). Чем ниже уровень ТТГ и выше содержание тиреоидных гормонов в крови, тем выше вирусная нагрузка и степень фиброза, что может указывать на компенсаторно-приспособительный характер данных изменений, направленных на поддержание белково-синтетической функции печени.

Субклинический и манифестный тиреотоксикоз, выявляемый на 3 месяце от начала лечения, как правило, самостоятельно нормализовался к 6 месяцу ПВТ, в связи с чем тиреостатическая терапия не назначалась.

Нарушения функции щитовидной железы в виде субклинического и манифестного гипотиреоза в большинстве своем успешно корригировались заместительной гормональной терапией.

У 8 пациентов (38,1%) субклинический и манифестный тиреотоксикоз, возникший через 3 месяца от начала ПВТ, к 6 месяцам переходил в субклинический и манифестный гипотиреоз.

Случаев досрочного прекращения терапии среди пациентов исследуемой группы не наблюдалось.

**Выводы:** ПВТ у пациентов в ВГС приводит к нарушению функции щитовидной железы. К 3 месяцам ПВТ у 33,3% пациентов имел место субклинический и манифестный тиреотоксикоз, к 6 месяцам у 61,9% пациентов - субклинический и манифестный гипотиреоз. У 38,1% пациентов субклинический и манифестный тиреотоксикоз, возникший через 3 месяца от начала ПВТ, к 6 месяцам переходил в субклинический и манифестный гипотиреоз. Субклинический и манифестный тиреотоксикоз, как правило, самостоятельно нормализовался к 6 месяцу ПВТ, субклинический и манифестный гипотиреоз успешно корригировался заместительной гормональной терапией. Данные изменения имеют компенсаторно-приспособительный характер и направлены на поддержание белково-синтетической функции печени.

*Savostin A.P., Shuliak Zh.V.*

## **THYROID FUNCTION ABNORMALITY AGAINST THE BACKGROUND OF COMBINED ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS**

*Tutor Professor E. I. Mikhailova*

*Department of General and Clinical Pharmacology  
Gomel State Medical University, Homyel*

### **Литература:**

1. Viral hepatitis: new data on hepatitis C infection / E. Szabo [et al.] // Pathol. Oncol. Res. – 2003. - №9. – P.215–221.
2. Абдурахманов, Д.Т. Перспективы в лечении хронического гепатита С / Д.Т. Абдурахманов // Клиническая гепатология. – 2010. – № 3. – С. 3–9.
3. Козлов, В.К. Хронический гепатит С: иммунопатогенез, аспекты диагностики и

современная стратегия комплексного лечения / В.К. Козлов, В.В. Стельмах, В.Г. Радченко. – СПб.: Альтер Эго, 2009. – С. 9-35.

4. Fung, J. Hepatitis B and C virus-related carcinogenesis / J. Fung, C.L. Lai, M.F. Yuen // Clin. Microbiol. Infect. – 2009. – Vol. 15, № 11. – P. 964-970.

5. Pham, T.N. Occult persistence and lymphotropism of hepatitis C virus infection / T.N. Pham, T.I. Michalak // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, № 18. – P. 2789-2793.

6. Stauber, R.E. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C / R.E. Stauber, C. Lackner // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13, № 32. – P. 4287-4294.