

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.36-002.2-022-06:616.441

Никонорова М.А.<sup>1</sup>, Лубская Н.С.<sup>2</sup>, Волчкова Е.В.<sup>3</sup>, Немилостива Е.А.<sup>3</sup>, Матрос О.И.<sup>1</sup>

### ВАРИАНТЫ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул, Россия;

<sup>2</sup>КГБУЗ «Городская поликлиника № 3, г. Барнаул», 656031, г. Барнаул, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия

**Введение.** Вирус гепатита С (HCV) является причиной не только цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы, но и внепеченочных проявлений. В настоящее время HCV рассматривается как независимый фактор риска патологии щитовидной железы (ЩЖ). За последние годы уровень патологии щитовидной железы в Алтайском крае вырос в 16,4 раза, что определило цель настоящего исследования: изучить особенности тиреоидного статуса у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) в Алтайском крае.

**Материалы и методы.** Проведено проспективное динамическое исследование, включавшее клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 240 пациентов с ХГС (47,5% мужчин и 52,5% женщин в возрасте 18–50 лет), из них у 120 больных ХГС (49,1% мужчин и 50,9% женщин в возрасте 18–50 лет, средний возраст 41,10±9,91 года), не получавших противовирусной терапии (ПВТ), впервые установлена патология щитовидной железы. Исследование включало определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), общих и свободных трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) и тироксина (Т<sub>4</sub>), антител к тиреопероксидазе (АТПО), ультразвуковое исследование щитовидной железы (УЗИ ЩЖ). Диагноз ХГС установлен на основании определения РНК HCV, антител к антигенам вируса гепатита С – анти-HCV (core, NS3–5), показателей биохимии крови, уровня фиброза по шкале Metavir (эластометрия, пункционная биопсия печени).

**Результаты.** У пациентов с ХГС установлены аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (5%), АИТ с гипотиреозом (10%), АИТ с латентным гипотиреозом (8,3%), латентный гипотиреоз (10%), гипотиреоз (16,6%), эутиреоз (49,1%) и тиреотоксикоз (у 1 больного). Варианты дисфункции щитовидной железы (ДЩЖ) представлены в виде эутиреоза (60%), гипотиреоза (20%), гипертиреоза (10%) и аутоиммунного тиреоидита (10%). Установлена взаимосвязь развития ДЩЖ с длительностью анамнеза по HCV-инфекции.

**Обсуждение и заключение.** У пациентов с ХГС чаще наблюдали состояния эутиреоза и гипотиреоза. Взаимосвязь ДЩЖ с длительностью течения HCV-инфекции можно рассматривать как ее внепеченочные проявления, а не как коморбидные состояния. Тщательное обследование тиреоидного статуса позволяет выявить лиц с ДЩЖ, что может найти отражение в выборе ПВТ и определить прогноз развития побочных эффектов.

Ключевые слова: хронический гепатит С; внепеченочные проявления; щитовидная железа; гипотиреоз; эутиреоз; аутоиммунный тиреоидит.

**Для цитирования:** Никонорова М.А., Лубская Н.С., Волчкова Е.В., Немилостива Е.А., Матрос О.И. Варианты патологии щитовидной железы у пациентов с хроническим гепатитом С. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (4): 172-177. DOI: 10.17816/EID40958

Nikonorova M.A.<sup>1</sup>, Lubskaya N.S.<sup>2</sup>, Volchkova E.V.<sup>3</sup>, Nemilostiva E.A.<sup>3</sup>, Matros O.I.<sup>1</sup>

VARIANTS OF THYROID GLAND PATHOLOGY IN CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS

<sup>1</sup>Altai State Medical University, 40, Lenina prospect, Barnaul, 656038, Russian Federation;

<sup>2</sup>City polyclinic № 3, 35, Molodezhnaya str., Barnaul, 356031, Russian Federation;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

**Introduction.** HCV is the cause not only of cirrhosis, hepatocellular carcinoma, but also extrahepatic manifestations. Currently, HCV is considered as an independent risk factor for thyroid pathology. In recent years, the level of pathology of the thyroid gland in the Altai Territory has increased by 16.4 times, which determined the purpose of this study: to study the features of the thyroid status in patients with chronic hepatitis C (CHC) in the Altai Territory.

**Materials and methods.** There was executed a prospective, dynamic clinical, laboratory and instrumental examination of 240 CHC patients (47,5% of men and 52,5% of women aged of from 18 to 50 years), 120 of whom had HCV (49,1% of men and 50,9% of women, aged of from 18 to 50 years, mean age: 41,1±9,91 years) who did not receive antiviral therapy (HTV), the pathology of the thyroid gland in them was established for the first time. The study included the assessment of the level of TSH, total and free T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, antibodies to thyreperoxidase (APPO), ultrasound examination of the thyroid gland. The diagnosis of CHC is based on HCV RNA, anti-HCV (core, NS3–5), blood biochemistry, fibrosis level score according to Metavir (elastometry, PBP).

**Results of the study.** In HCV patients there were revealed autoimmune thyroiditis (AIT) (5%), AIT with hypothyroidism (10%), AIT with latent hypothyroidism (8,3%), latent hypothyroidism (10%), hypothyroidism (16,6%), euthyroidism (49,1%) and thy-

**Для корреспонденции:** Никонорова Марина Анатольевна, доктор мед. наук, доцент, проф. каф. инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ma.nikulina@mail.ru

rotoxicosis in only 1 patient. Variants of thyroid dysfunction were presented in the form of euthyroidism (60%), hypothyroidism (20%), hyperthyroidism (10%) and autoimmune thyroiditis (10%). The relationship between the development of the thyroid dysfunction (TD) and the history of the history of HCV infection has been established.

**Discussion and conclusions.** CHC patients were more likely to have a history of euthyroidism and hypothyroidism. The relationship between TD and the duration of HCV infection can be regarded as its extrahepatic manifestation, and not as comorbid conditions. Thorough examination of the thyroid status it makes possible to identify TD people, which can be reflected in the choice of antiviral therapy and will determine the prognosis of the development of side effects.

**Key words:** Chronic hepatitis C; extrahepatic manifestations; thyroid gland; hypothyroidism; euthyroidism; autoimmune thyroiditis.

**For citation:** Nikonorova M.A., Lubskaia N.S., Volchkova E.V., Nemilostiva E.A., Matros O.I. Options of the pathology of the thyroid gland in chronic hepatitis C patients. *Epidemiologiia i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2017; 22 (4): 172-177. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40958.

**For correspondence:** Marina A. Nikonorova, MD, PhD, DSci., Professor of Infectious Diseases, Altai State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul, 656031, Russian Federation, E-mail: ma.nikulina@mail.ru

#### Information about authors:

Nikonorova M.A., <http://orcid.org/0000-0001-6621-9310>

Lubskaia N.S., <http://orcid.org/0000-0001-7256-4532>

Volchkova E.V., <http://orcid.org/0000-0003-4581-4510>

Nemilostiva E.A., <http://orcid.org/0000-0002-9164-5837>

Matros O.I., <http://orcid.org/0000-0003-2928-2737>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received 13.06.2017

Accepted 20.07.2017

## Введение

Вирус гепатита С – причина развития не только цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, но и внепеченочных проявлений, которые, по литературным данным, встречаются у 40–74% больных с HCV-инфекцией (hepatitis C virus) [1]. Внепеченочные поражения могут протекать как клинически латентно, так и в виде ярких клинических синдромов или самостоятельных заболеваний, характеризующихся высокой частотой и своеобразием спектра [2].

Поражения щитовидной железы (ЩЖ) встречаются среди больных хроническим гепатитом С (ХГС) чаще, чем в общей популяции. Безусловно, печень играет важную роль в процессах метаболизма, транспорта, синтеза и экскреции тиреоидных гормонов. Последние в ней дейодируются, дезаминируются и декарбоксилируются, подвергаются конъюгации с глюкуроновой и серной кислотами [3]. При этом гормоны щитовидной железы регулируют белково-синтетическую функцию печени, заграживающую биосинтез белков-транспортеров йодтиронинов. В связи с нарушением при вирусном гепатите С белково-синтетической функции печени может страдать и транспорт тиреоидных гормонов [4].

По данным разных исследователей, у 13% больных ХГС встречается гипотиреоз, у 25% выявляют антитиреоидные антитела (АТ), а у 30% пациентов патология щитовидной железы выявляется в ходе противовирусной терапии (ПВТ) [5–8]. Считают, что вирус гепатита С может играть роль одного из этиологических факторов аутоиммунного тиреоидита, с частотой развития при проведении ПВТ в пределах 2,5–42% [9].

Тиреоидная дисфункция у больных гепатитом

С проявляется в большинстве случаев гипотиреозом и встречается, по данным ряда авторов, в 3,5–7% случаев [7, 10, 11]. У гораздо большей части обследуемых (31–42,5%) выявляют диагностически значимые уровни антитиреоидных антител (антимикросомальных, антипероксидазных, антител к тиреоглобулину (ТГ)) [11]. Разброс данных обусловлен различиями в типе определяемых АТ, возрасте, поле, неоднородными характеристиками контрольной группы. Наиболее часто регистрируются антитела к тиреопероксидазе (АТПО), составляющие, по данным различных авторов, 4,1–15%, антитела к ТГ – 4,7%. Одновременно АТПО и АТ к ТГ определяются лишь в 1,8% случаев. Имеются указания на более высокую распространенность антитиреоидных антител у женщин с HCV-инфекцией по сравнению с мужчинами: так, частота гипотиреоза щитовидной железы с обнаружением антитиреоидных антител среди женщин с вирусным гепатитом С в 4 раза выше, чем среди мужчин, и составляет 12,7–31% против 5,6–10,5% соответственно [12]. Механизмы развития вышеуказанных осложнений при гепатите С недостаточно ясны. Существуют различные предположения. По некоторым данным, вирус гепатита С непосредственно поражает такие органы, как слюнные железы, поджелудочная и щитовидная железы [13], а по другим данным, вирус запускает аутоиммунные процессы поражения тканей и органов [14]. Обнаружение РНК вируса гепатита С (HCV RNA) в посмертной мозговой ткани умерших выдвигает интригующую возможность, что HCV-инфекция центральной нервной системы может быть связана с нейропсихологическими симптомами и когнитивными расстройствами [15]. Такие результаты предполагают прямой биологический эффект

НСV-инфекции на мозговые функции [16]. Вирус гепатита С, локализуясь в тиреоидной ткани, вероятно, напрямую может вызывать ее поражение [5, 8, 14]. С другой стороны, возможно, аутоиммунные реакции обусловлены такой особенностью вируса, как способность к мимикрии некоторых компонентов тиреоидной ткани. По экспериментальным данным Т-лимфоциты, инфильтрующие ткани щитовидной железы при хроническом гепатите С, вырабатывают антитела к тиреоидным аутоантигенам [17, 18]. Некоторые авторы считают, что поражение щитовидной железы не связано с хроническим вирусным гепатитом С; другие констатируют, что НСV-инфекция активизирует скрытно протекающие заболевания щитовидной железы; при этом ряд исследователей полагают, что вирус, реплицируясь в ткани щитовидной железы, оказывает прямое тиреоцитотоксическое действие с формированием аутоиммунных механизмов повреждения этого органа [19].

В связи с этим долго оставался открытым вопрос, является ли нарушение функции щитовидной железы вирусиндуцированным с прямым цитопатическим действием НСV или нежелательным эффектом ПВТ. ПВТ, возможно, вызывает развитие нарушения функции щитовидной железы *de novo* или обострение уже существующего субклинического поражения щитовидной железы. Возможно, при хроническом течении НСV-инфекции латентные формы аутоиммунного тиреоидита проявляются под влиянием интерферонотерапии [20–22]. В то же время изменения щитовидной железы могут вызывать нарушения функции печени [23]. В настоящее время НСV рассматривается как независимый фактор риска повреждения щитовидной железы [24].

Эндокринная патология по впервые выявленным случаям в Алтайском крае вдвое превышает показатели в РФ (2561,49 и 1062,1 на 100 тыс. населения соответственно, 2012 г.), из них более 40% приходится на патологию щитовидной железы. За последние годы уровень патологии ЩЖ в крае вырос в 16,4 раза [25], что определило цель настоящего исследования: изучить особенности тиреоидного статуса у пациентов с ХГС в Алтайском крае.

### Материалы и методы

Из 240 пациентов с ХГС в исследование было включено 120 больных (49,1% мужчин и 50,9% женщин, возраст в пределах 18–50 лет, средний возраст  $41,1 \pm 9,91$  года), не получавших ПВТ, у которых впервые выявлена патология щитовидной железы при обследовании на стационарном этапе в инфекционном отделении КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул» и/или на амбулаторном этапе наблюдения в КГБУЗ «Городская поликлиника

№ 3, г. Барнаул». Все пациенты прошли тщательное медицинское обследование (сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, стандартные лабораторные методы исследования). Всем больным проведено исследование по определению уровня сыровоточных гормонов – ТТГ,  $T_3$ ,  $T_4$ , а также антител к тиреопероксидазе (АТПО) и УЗИ печени и щитовидной железы. Все пациенты осмотрены эндокринологом. Уровень гормонов определяли на автоматическом иммуноферментном анализаторе модели Ридер 680 («Bio-Rad», США) с помощью наборов реагентов ТироидИФА фирмы «Алкор-Био» для иммуноферментного анализа (ИФА). Диагноз ХГС подтвержден методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением РНК НСV (количественно, генотип), ИФА (наличие антител к антигенам core, NS 3–5), биохимических показателей крови, уровня фиброза по шкале Metavir (эластография и/или пункционная биопсия печени).

Обработку результатов исследований выполняли с использованием параметрических методов на ПК с помощью программ Microsoft Excel. Данные приведены в виде средних арифметических значений и ошибки средней ( $M \pm m$ ). Для оценки достоверности различий сравниваемых средних (относительных величин) использовался критерий Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования

Клиническая картина при ХГС с патологией щитовидной железы характеризовалась проявлениями астеновегетативного синдрома (слабость, снижение трудоспособности) у 52,5% пациентов в сочетании с диспептическим синдромом (горечь во рту, тошнота, снижение аппетита) у 50,8%, артралгическим синдромом у 5% и повышением температуры тела до субфебрильной – у 1,6% пациентов.

По данным биохимического исследования крови у больных выявлены умеренные признаки цитолитического и диспротеинемического синдромов (табл. 1). Повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) наблюдалось у 98,3% больных, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТФ) – у 53,3%, щелочной фосфатазы (ЩФ) – у 15,0%, повышение значения тимоловой пробы – у 9,1%.

При исследовании генотипа и вирусной нагрузки при НСV установлено, что у 63,3% пациентов преобладал генотип 1в, у 26,6% – генотип 3а и у 6,6% – генотип 2а, у 84,1% пациентов вирусная нагрузка не превышала  $2 \cdot 10^6$  МЕ/мл. Распределение больных ХГС с патологией ЩЖ ( $n = 120$ ) по уровню фиброза приведено в табл. 2.

В результате исследования у 120 больных ХГС, не получавших ПВТ, выявлены как разнонаправленные изменения уровня йодтиронинов, так и

Таблица 1

## Результаты биохимического анализа крови пациентов (n = 120)

Показатель	M±m	Референсные значения
Билирубин общий, мкмоль/л	9,95±6,69	8,55–20,52
Билирубин прямой, мкмоль/л	7,07±12,5	1,0–5,1
Билирубин не прямой, мкмоль/л	12,48±7,63	5,4–6,3
АлАТ, Ед/л	129,03±69,31	0–40
АсАТ, Ед/л	97,86±42,48	0–40
ГГТФ, Ед/л	63,97±18,01	11–63
ЩФ, Ед/л	210,82±95,13	0–350
ПТИ, %	95,5±6,5	80–100
Альбумин, г/л	32,6±7,2	30–55
Глобулины, г/л	37,5±5,7	17–35
Общий белок, г/л	74,1±6,6	65–85
Мочевина, ммоль/л	5,7±1,5	2,5–8,3
Креатинин, ммоль/л	91,3±10,4	50–110
Тимолова проба, Ед	4,20±1,07	0–5
Глюкоза, ммоль/л	4,90±0,72	4,5–6,5
Холестерин, ммоль/л	4,90±0,72	4,8–5,2
Фибриноген, г/л	2,80±0,91	2,0–4,0

морфометрические признаки дисфункции щитовидной железы.

Среднее содержание гормонов в сыворотке крови больных приведено в табл. 3. Вместе с тем у 34,6% пациентов показатели уровня тиреоидных гормонов были ниже или выше референсных значений, из них у 6,6% пациентов показатель уровня  $T_3$  общ. был понижен, а у 12,3 и 1,6% пациентов соответственно показатели  $T_3$  общ. и  $T_4$  были повышены, у 15,8% пациентов свободная фракция тироксина снижена, у 14,1% наблюдали повышение уровня ТТГ, а у 20,8% пациентов его снижение. АТПО выявлены у 30% пациентов. По результатам УЗИ щитовидной железы получены следующие данные: диффузные изменения в структуре щитовидной железы у 42,5% обследованных, узлы щитовидной железы у 26,6%, кисты щитовидной железы у 13,3%. Среди пациентов с признаками эутиреоза узлы выявлены у 21,6% больных, при аутоиммунном тиреоидите (АИТ) с гипотиреозом признаки фиброза установлены у 9,1% и узлы – у 3,3% пациентов. Среди пациентов с признаками гипотиреоза узлы выявлены у 6,6% и кисты – у 4,1% пациентов.

У пациентов с ХГС установлены клинические формы дисфункции щитовидной железы на фоне ХГС: АИТ у 5%, АИТ с гипотиреозом у 10%, АИТ в сочетании с латентным гипотиреозом у 8,3%, латентный гипотиреоз у 10%, гипотиреоз у 17,0%, эутиреоз у 49,1% и тиреотоксикоз у 1 (0,83%) больного.

## Обсуждение

Повышение уровня общего трийодтиронина и общего тироксина при отсутствии значимого изменения других показателей тиреоидного статуса у больных ХГС позволяет предположить, что установленные отклонения могут быть обусловлены вирусным повреждением [26]. Учитывая, что в 45,3% случаев у пациентов встречался гипотиреоз (АИТ с гипотиреозом у 10%, АИТ в сочетании с латентным гипотиреозом у 8,3%, латентный гипотиреоз у 10%, гипотиреоз у 17,0%) с лабораторно установленным повышением уровня ТТГ и снижением уровня тироксина или с изолированным повышением ТТГ, это можно связать с нарушением белково-синтетической функции печени на фоне ХГС и соответственно снижением транспорта, секреции тиреоидных гормонов. Уровни ТТГ и свободного  $T_4$  у 49,1% больных оставались в пределах нормы, или с повышением  $T_4$  св., или с низким уровнем  $T_3$  общ., что характерно для эутиреоза. По данным различных авторов, при вирусных гепатитах частота выявления антител к антигенам ЩЖ составляет порядка 4,6–42,3%, а нарушение функции ЩЖ – до 10%, что подтверждает роль вирусной инфекции как одного из этиологических факторов развития АИТ [26–28]. Наличие АТПО у больных ХГС при нормальных значениях  $T_3$  ( $2,4±1,27$  нмоль/л),  $T_4$  ( $108,08±1,25$  нмоль/л) и ТТГ ( $2,10±1,42$  мкМЕ/л), возможно, обусловлено аутоиммунным воспалительным процессом в ЩЖ, обусловленным HCV-инфекцией.

Взаимосвязь дисфункции щитовидной железы с длительностью течения HCV-инфекции можно рассматривать как ее внепеченочные проявления, а не как коморбидные состояния.

Таблица 2

## Распределение больных ХГС с патологией ЩЖ по уровню фиброза (n = 120)

Стадия фиброза печени по шкале Metavir	Число больных ХГС с патологией ЩЖ и фиброзом печени	
	абс.	%
F1	35	29,1
F2	43	35,8
F3	11	9,1
F4	6	5

Таблица 3

## Уровни тиреоидных гормонов в группе исследования (n = 120)

Показатель	M±m	Референсные значения
ТТГ, мкМЕ/мл	2,10±1,42	0,2–3,2
$T_3$ общ., нмоль/л	2,43±1,27	1,1–3,0
$T_4$ общ., нмоль/л	108,08±1,25	53–158
$T_4$ св., нмоль/л	14,87±5,25	10–25
АТПО, Ед/мл	11,02±4,71	До 15

Тщательное обследование тиреоидного статуса у пациентов с ХГС позволит выявить лиц с имеющейся дисфункцией, что может в дальнейшем найти отражение в выборе ПВТ (интерфероновых или безинтерфероновых схем) и поможет определить прогноз развития побочных эффектов ПВТ. Эффективная противовирусная терапия ХГС на ранних стадиях заболевания позволит снизить риск формирования хронической патологии ЩЖ.

#### Вклад авторов:

**Никонорова Марина Анатольевна:** изучение концепции, научное руководство, критический анализ, редактирование текста, верстка.

**Лубская Нина Сергеевна:** проведение инструментально-диагностической части работы, подготовка начального текста с последующей доработкой, компьютерные работы.

**Волчкова Елена Васильевна:** консультирование по клинической части работы, критический анализ, анализ литературных данных.

**Немилюстикова Елена Алексеевна:** формализованный анализ данных, анализ литературных данных.

**Матрос Ольга Ивановна:** формализованный анализ данных, анализ литературных данных.

Рукопись подготовлена и одобрена всеми авторами.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Ko H.M., Hernandez-Prera J.C., Zhu H., Dikman S.H., Sidhu H.K., Ward S.C., Thung S.N. Morphologic features of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 2012: 740 138. doi: 10.1155/2012/740138.
- Younossi Z., Park H., Henry L., Adeyemi A., Stepanova M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology.* 2016; 150 (7): 1599–608. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.039.
- Miller L.J., Gorman C.A. Thyroid Interrelationships. *Gastroenterology.* 2008–2009; 75 (5): 901–11.
- Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM.* 2002; 95 (9): 559–69. Review. PubMed PMID: 12205333.
- Галян Е.В., Кравец Е.Б., Латыпова В.Н., Дамдиндорж Д. Структурно-функциональные особенности щитовидной железы у пациентов с хроническими гепатитами В и С. *Бюллетень сибирской медицины.* 2009; (2): 96–100.
- Agnello V., de Rosa F.G. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J. Hepatol.* 2004; (40): 341–52.
- Соринсон С.Н., Антонова Т.В., Лобзин Ю.В., Сологуб Т.В. и др. Синдром эутиреоидной патологии. *Пробл. эндокринолог.* 2011; 47 (6): 34–6.
- Vezi E., Elefsiniotis I., Mihas C., Konstantinou E., Saroglou G. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C: virus- or therapy-related? *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24 (6): 1024–9.
- Oppenheim Y., Ban Y., Tomer Y. Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2004; 3: 388–93.

- Wiersinga W., Duntas L., Fadeyev V. et al. The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur. Thyroid. J.* 2012; 1: 55–71.
- Хендерсон Дж.М. *Патофизиология органов пищеварения:* Пер. с англ. М.; СПб.: Бином; Невский диалект; 2007.
- Балаболкин А.Б. Молекулярно-генетические аспекты тиреоидной патологии. *Пробл. эндокринолог.* 2005; 47 (7): 7–8.
- Игнатова Т.М. и др. Вирусный гепатит С «ласковый убийца». *Российский гастроэнтерологический журнал.* 2005; 1: 4–6.
- Болотская Л.А., Маркова Т.П. Клинико-иммунологическая характеристика больных с аутоиммунным тиреоидитом. В кн.: *Сборник трудов «Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии».* М.; 2008: 234.
- Шепелева Е.Г., Варвянская Н.В., Рачковский М.И., Черногорюк Г.Э., Шаловой А.А. Психологический профиль пациентов с различными маркерами вирусных гепатитов. *Электронный научный журнал Современные проблемы науки и образования.* 2015; 6.
- Castera L., Constant A., Bernard P.H. et al. Psychological impact of chronic hepatitis C: Comparison with other stressful life events and chronic diseases. *World J. Gastroenterol.* 2006; 14: 1545–50.
- Hadziyannis S.J. *Патофизиология желез внутренней секреции.* Прага: Авиценум; 2000.
- Петунина Н.А., Трухина Л.В. *Болезни щитовидной железы.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011: 216.
- Маркова А.С. и др. *Печень и гормоны.* Ижевск; 2002: 112.
- Никитин И.Г. Поражения щитовидной железы на фоне противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов. *Лечебное дело.* 2007; (1): 69–74.
- Боброва И.А. Морфологическая оценка состояния щитовидной железы больных с хроническим гепатитом С при развитии интерферон индуцированных тиреопатий. *Современная гастроэнтерология.* 2013; 1 (69): 16–21.
- Andrade L.J., Atta A.M., D'Almeida Junior A., Paraná R. Thyroid dysfunction in hepatitis C individuals treated with interferon-alpha and ribavirin—a review. *Braz. J. Infect. Dis.* 2008; 12 (2): 144–8. Review. PubMed PMID: 18641852.
- Петунина Н.А., Трухина Л.В. Гипотиреоз. *Рус. мед. журн.* 2007; 15 (1): 1–4.
- Shen Y., Wang X.L., Xie J.P., Shao J.G., Lu Y.H., Zhang S., Qin G. Thyroid Disturbance in Patients with Chronic Hepatitis C Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2016; 25 (2): 227–34. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.chc. Review. PMID: 27308655.
- Пашков А.П., Сафьянова Т.В., Салдан И.П., Лукьяненко Н.В. Региональные особенности эпидемиологического процесса хронического гепатита С в крупном агропромышленном регионе (на примере Алтайского края). *Медицинский альманах.* 2012; (3): 85–8.
- Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Серов В.В. и др. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции. *Рус. мед. журнал.* 2001; (2): 13–8.
- Панько С.С., Калинин А.Л., Лекторов В.Н. и др. Аутоантитела к антигенам щитовидной железы при хронических гепатитах и циррозах печени различной этиологии. *Достижения медицинской науки Беларуси.* 2000; Вып. 4: 49.
- Mazur L.P. Virus-associated thyroid involvement in viral hepatitis c (literature review of our own data). *Международный эндокринологический журнал.* 2014; 6 (62): 102–7.

#### REFERENCES

- Ko H.M., Hernandez-Prera J.C., Zhu H., Dikman S.H., Sidhu H.K., Ward S.C., Thung S.N. Morphologic features of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin. Dev. Immunol.* 2012; 740138. Doi: 10.1155/2012/740138.
- Younossi Z., Park H., Henry L., Adeyemi A., Stepanova M. Extra-

- hepatic Manifestations of Hepatitis C: A Meta-analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden. *Gastroenterology*. 2016; 150 (7): 1599–608. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.039.
3. Miller L.J., Gorman C.A. Thyroid Interrelationships. *Gastroenterology*. 2008–2009; 75 (5): 901–11.
  4. Malik R., Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM*. 2002; 95 (9): 559–69. Review. PubMed PMID: 12205333.
  5. Galyan E.V., Kravets E.B., Latypova V.N., Damdindorz D. Structural and functional features of the thyroid gland in patients with chronic hepatitis B and C. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2009; (2): 96–100. (in Russian)
  6. Agnello V., de Rosa F.G. Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues. *J. Hepatol*. 2004; (40): 341–52.
  7. Sorinson S.N., Antonova T.V., Lobzin Yu.V., Sologub T.V. et al. Syndrome of euthyroid pathology. *Probl. endokrinol*. 2011; 47 (6): 34–6. (in Russian)
  8. Vežali E., Elefsiniotis I., Mihas C., Konstantinou E., Saroglou G. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C: virus- or therapy-related? *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2009; 24 (6): 1024–9.
  9. Oppenheim Y., Ban Y., Tomer Y. Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity. *Autoimmun. Rev*. 2004; 3: 388–93.
  10. Wiersinga W., Duntas L., Fadeyev V. et al. The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur. Thyroid. J*. 2012; 1: 55–71.
  11. Khenderson Dzh.M. *Pathophysiology of the Digestive System [Patofiziologiya organov pishchevareniya]*: Transl. from Engl. Moscow; St. Petersburg: Binom; Nevskiy dialekt; 2007. (in Russian)
  12. Balabolkin A.B. Molecular-genetic aspects of thyroid pathology. *Probl. endokrinol*. 2005; 47 (7): 7–8. (in Russian)
  13. Ignatova T.M. et al. Viral hepatitis C – “affectionate killer”. *Rossiyskiy gastroenterologicheskiy zhurnal*. 2005; (1): 4–6. (in Russian)
  14. Bolotskaya L.A., Markova T.P. Clinico-immunological characteristics of patients with autoimmune thyroiditis. In: *Sb. “Modern Problems of Allergology, Clinical Immunology and Immunopharmacology”*. [Sovremennye problemy allergologii, klinicheskoy immunologii i immunofarmakologii]. Moscow; 2008. (in Russian)
  15. Shepeleva E.G., Varvyanskaya N.V., Rachkovskiy M.I., Chernogoryuk G.E., Shalovay A.A. Psychological profile of patients with different markers of viral hepatitis. *Elektronnyy nauchnyy zhurnal Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 6. (in Russian)
  16. Castera L., Constant A., Bernard P.H. et al. Psychological impact of chronic hepatitis C: Comparison with other stressful life events and chronic diseases. *World J. Gastroenterol*. 2006; 14: 1545–50.
  17. Hadziyannis S.J. *Патофизиология желез внутренней секреции*. Прага: Авиценум; 2000.
  18. Petunina N.A., Trukhina L.V. *Diseases of the Thyroid Gland. [Bolezni shchitovidnoy zhelezy]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russian)
  19. Markova A.S. Et al. *Liver and Hormones. [Pechen' i gormony]*. Izhevsk\$ 2002. (in Russian)
  20. Nikitin I.G. Deficiency of the thyroid gland against the background of antiviral therapy of chronic viral hepatitis. *Lechebnoe delo*. 2007; (1): 69–74. (in Russian)
  21. Bobrova I.A. Morphological assessment of the thyroid gland in patients with chronic hepatitis C with the development of interferon-induced thyroid disorders. *Sovremennaya gastroenterologiya*. 2013; 1 (69): 16–21. (in Russian)
  22. Andrade L.J., Atta A.M., D'Almeida Junior A., Parana R. Thyroid dysfunction in hepatitis C individuals treated with interferon-alpha and ribavirin – a review. *Braz. J. Infect. Dis*. 2008; 12 (2): 144–8. Review. PubMed PMI Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal D: 18641852.
  23. Petunina N.A., Trukhina L.V. Hypothyroidism. *Rus. med. zhurn*. 2007; 15 (1): 1–4. (in Russian)
  24. Shen Y., Wang X.L., Xie J.P., Shao J.G., Lu Y.H., Zhang S., Qin G. Thyroid Disturbance in Patients with Chronic Hepatitis C Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Gastrointestin. Liver Dis*. 2016; 25 (2): 227–34. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.252.chc. Review. PMID: 27308655.
  25. Pashkov A.P., Saf'yanova T.V., Saldan I.P., Luk'yanenko N.V. Regional features of the epidemic process of chronic hepatitis C in a large agro-industrial region (on the example of the Altai Territory). *Meditsinskiy al'manakh*. 2012; (3): 85–8. (in Russian)
  26. Ignatova T.M., Aprosina Z.G., Serov V.V. et al. Extra-hepatic manifestations of chronic HCV infection. *Ros. med. zhurn*. 2001; (2): 13–8. (in Russian)
  27. Panko S.S., Kalinin A.L., Lektorov V.N. et al. Autoantibodies to thyroid antigens in chronic hepatitis and cirrhosis of the liver of various etiologies. *Dostizheniya meditsinskoy nauki Belarusi*. 2000; Vyp. 4: 49. (in Russian)
  28. Mazur L.P. Virus-associated thyroid involvement in viral hepatitis c (literature review of our own data). *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal*. 2014; 6 (62): 102–7. (in Russian)

Поступила 13.06.2017

Принята в печать 20.07.2017

**Сведения об авторах:**

**Лубская Нина Сергеевна**, врач-инфекционист КГБУЗ «Городская поликлиника № 3», г. Барнаул; **Волчкова Елена Васильевна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; **Немилютина Елена Алексеевна**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; **Матрос Ольга Ивановна**, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней и фтизиатрии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.