

Сенникова А.В., Михайлова Е.И.  
Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

Sennikova A., Mikhailova E.  
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

## Влияние комбинированной противовирусной терапии на функцию щитовидной железы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С (литературный обзор)

The impact of combined antiviral therapy on thyroid function in patients with chronic hepatitis C (literature review)

---

### Резюме

В статье отражены современные представления о влиянии комбинированной противовирусной терапии на функцию щитовидной железы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, а также показана роль вируса гепатита С в развитии патологии щитовидной железы. Установлено, что комбинированная противовирусная терапия у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С приводит к нарушению работы щитовидной железы и может проявляться как аутоиммунным тиреоидитом, так и гипо- и гипертиреозом.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, щитовидная железа, комбинированная противовирусная терапия.

---

### Abstract

The article reflects current views on the impact of combined antiviral therapy on thyroid function in patients with chronic hepatitis C, and show the role of HCV in the development of thyroid pathology. It is established that combined antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C leads to disruption of the thyroid gland and can manifest as autoimmune thyroiditis, hypo- and hyperthyroidism.

**Keywords:** chronic viral hepatitis C, thyroid gland, combined antiviral therapy.

---

### ■ ВВЕДЕНИЕ

Вирусный гепатит С (ВГС) является актуальной проблемой современной медицины. Это объясняется в первую очередь широкой распространенностью заболевания. По данным Всемирной организации

здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. в мире насчитывалось 150 млн человек с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) и более 500 млн человек являлись носителями вируса гепатита С [1].

Особую клиническую значимость ХВГС представляет в силу длительного субклинического или малосимптомного течения, что приводит к трудностям в диагностике заболевания и ухудшению его прогноза. При этом вирусемия с небольшой вирусной нагрузкой сохраняется, а иммунитета больного человека оказывается недостаточно, чтобы элиминировать возбудителя из организма [2, 3]. В результате в ряде случаев развивается такая тяжелая патология, как гепатоцеллюлярная карцинома и цирроз печени, причем это происходит не у пожилой социально неактивной части населения, а, как правило, у лиц трудоспособного возраста [4, 5].

По данным ВОЗ, от болезней печени, связанных с гепатитом С, каждый год умирают около 500 тыс. человек [1].

Стандартом в лечении ВГС в настоящее время является комбинированная противовирусная терапия (ПВТ) пегилированным интерфероном-альфа (pegIFN- $\alpha$ ) и рибавирином (RBV) [6]. Пегилированный интерферон представляет собой интерферон с добавленной молекулой полиэтиленгликоля, что способствует более продолжительному и эффективному действию по сравнению с нативным интерфероном- $\alpha$ . Рибавирин в свою очередь является аналогом нуклеозида с широким спектром действия в отношении некоторых РНК- и ДНК-вирусов [7, 8].

Проведение противовирусной терапии позволяет в 60% случаев элиминировать вирус гепатита С [9]. Однако у некоторых пациентов она сопровождается многочисленными побочными эффектами, такими, например, как гриппоподобный синдром, гематологические изменения, диспепсический, неврологический и астеновегетативный синдромы, аутоиммунные поражения, снижение массы тела, выпадение волос, огрубение кожи, аллергические реакции различной степени выраженности, местные реакции в области введения интерферонов. В результате врачи вынуждены в этих ситуациях или снижать дозы, или отменять препараты, что негативно сказывается на эффективности лечения [10].

По этой причине своевременное выявление и коррекция возникающих нежелательных явлений являются актуальной проблемой современной медицины и требуют серьезного изучения.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить и систематизировать имеющиеся в современной литературе данные о влиянии комбинированной противовирусной терапии на функцию щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен анализ современной литературы по вопросу влияния комбинированной противовирусной терапии на функцию щитовидной железы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Изучено 22 русскоязычных и 13 англоязычных источников.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

HCV-инфекция, поражая печень, вызывает у значительной части пациентов изменения со стороны различных органов и систем. Одним из наиболее часто поражаемых HCV-инфекцией органов является щитовидная железа [11].

Щитовидная железа относится к наиболее важным органам человеческого организма, так как ее гормоны, тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), которые синтезируются и секретируются клетками фолликулярного эпителия ЩЖ, необходимы для нормального роста и развития организма. Они контролируют образование тепла, скорость поглощения кислорода, участвуют в поддержании нормальной функции дыхательного центра, оказывают инотропный и хронотропный эффекты на сердце, увеличивают количество  $\beta$ -адренергических рецепторов в сердечной и скелетной мышцах, жировой ткани и лимфоцитах, увеличивают образование эритропоэтина и повышают эритропоэз, стимулируют моторику желудочно-кишечного тракта и синтез многих структурных белков в организме [12].

Гормоны ЩЖ играют важную роль в обмене веществ, так как регулируют уровень базального метаболизма всех клеток, включая гепатоциты, что влияет на функционирование печени, а печень в свою очередь, метаболизируя тиреоидные гормоны, регулирует их системные эндокринные эффекты. В гепатоцитах протекает также образование транспортных белков ЩЖ, таких как тироксинсвязывающий глобулин, тироксинсвязывающий преальбумин, альбумин, поэтому при их поражении возникает высокая вероятность нарушения переноса тиреоидных гормонов [13, 14].

Одним из спорных вопросов остается влияние ВГС на функциональное состояние щитовидной железы. При поражении ЩЖ вирусом гепатита С заболевание может протекать как латентно, так и в виде ярких клинических синдромов или самостоятельных заболеваний [11].

К настоящему времени получены, правда, пока немногочисленные клинико-эпидемиологические и молекулярно-биологические доказательства роли HCV как одного из этиологических факторов аутоиммунного тиреоидита [15, 16]. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – это состояние, при котором иммунная система разрушает клетки щитовидной железы и препятствует ее нормальному функционированию вследствие воздействия на нее антитиреоидных аутоантител. Этиология этого процесса до конца неизвестна. В качестве гипотез было предложено несколько теорий, таких, например, как генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды, инфекционные агенты, стресс [16].

Взаимосвязь между АИТ и ВГС сформирована на основе ряда наблюдений. Так, некоторые исследования сообщают о высокой распространенности антител (АТ) к HCV у пациентов с аутоиммунным поражением щитовидной железы. Согласно данным, полученным Testa A. с соавт., из 112 пациентов с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы и 88 пациентов с нетоксическим зобом в качестве контроля 11,6% пациентов имели АТ к HCV по сравнению с 2,3% контрольной группы [17].

Duclos-Vallée J.C. и соавт. в результате обследования 200 пациентов обнаружили более высокую встречаемость анти-НСV у пациентов с тиреоидитом Хашимото в отличие от других заболеваний ЩЖ. Это позволило авторам предположить, что ВГС является пусковым механизмом развития тиреоидита Хашимото [18].

По данным исследования, проведенным в клинике им. Тареева Е.М. в России, из 230 пациентов с ХГС антитела (АТ) к тиреоглобулину (ТГ) встречались у 14,5% пациентов [19].

На увеличение уровня антитиреоидных АТ у пациентов с ВГС указывал в своей работе Тепперман Е.А. По его данным, антитела к тиреопероксидазе (Анти-ТПО) регистрировались у 15% пациентов, антитела к тиреоглобулину – у 4,7%, одновременно анти-ТПО и АТ к ТГ определялись у 1,8% пациентов [2].

В 2008 г. Bartolomé J. в своем исследовании показал, что наличие РНК ВГС в ЩЖ может свидетельствовать о взаимосвязи между аутоиммунным поражением ЩЖ и ВГС [19].

В свою очередь, Шауменова Ж.З. исследовала 34 пациента с ХВГС и установила, что у двоих пациентов имел место тиреотоксикоз, у 21 – субклинический гипотиреоз, у 11 – манифестный гипотиреоз [20]. Соринсон С.Н. с соавт. также показал связь ХВГС и гипотиреоза. По его данным, среди пациентов с гепатитом С 3,5–7% имели признаки гипотиреоза [21].

По результатам исследований Huang M.J. с соавт., антитиреоидные АТ встречаются у 5–17% пациентов с НСV, а тиреоидная патология, в основном гипотиреоз, – у 2–13% пациентов и у 25% пациентов, имеющих антитиреоидные АТ [22].

Механизмы развития таких изменений при гепатите С недостаточно ясны, по этому поводу существуют различные предположения. Так, по некоторым данным, вирус гепатита С непосредственно поражает такие органы, как слюнные железы, поджелудочная и щитовидная железа [23], а по другим данным, вирус запускает аутоиммунные процессы поражения тканей и органов [24]. Вирус гепатита С, локализуясь в тиреоидной ткани, вероятно, напрямую может вызвать ее поражение [25]. С другой стороны, возможно, аутоиммунные реакции обусловлены такой особенностью вируса, как способность к мимикрии некоторых компонентов тиреоидной ткани. По экспериментальным данным, Т-лимфоциты, инфильтрирующие ткани щитовидной железы при хроническом гепатите С, вырабатывают антитела к тиреоидным аутоантигенам [2].

Однако не все исследователи соглашаются с подобным подходом к этому вопросу и считают, что поражение ЩЖ у данной категории пациентов, скорее всего, не связано с ВГС. Так, Jadali Z. и соавт. исследовали 55 пациентов с базедовой болезнью и 50 здоровых добровольцев. Анти-НСV были выявлены только у 1 пациента с болезнью Грейвса, что позволило авторам отвергнуть наличие связи между болезнью Грейвса и НСV-инфекцией [26].

Подобная разнородность полученных данных во многом обусловлена географической гетерогенностью исследуемых групп, генотипом вируса, разбросом по возрасту и полу. Например, географическая

Большинство пациентов с HCV и тиреоидной дисфункцией – женщины среднего возраста с асимптотическим гипотиреозом, который не требует специального лечения.

принадлежность пациентов определяет частоту встречаемости генотипа ВГС, и не всякий генотип ВГС предрасполагает к развитию аутоиммунного поражения ЩЖ. Данным вопросом занимался Giannitti С. с соавт. и показал распространенность аутоиммунного поражения ЩЖ у итальянских пациентов, инфицированных ВГС генотипа 2с [27]. Большинство пациентов с HCV и тиреоидной дисфункцией – женщины среднего возраста с асимптотическим гипотиреозом, который не требует специального лечения. Тем не менее, наличие связи между возрастом и полом у пациентов с патологией ЩЖ, по мнению некоторых авторов, противоречиво [28].

Обсуждаемым вопросом также остается и влияние комбинированной ПВТ на состояние щитовидной железы. Так, результаты исследования Sulkowski M.S. с соавт. показали, что лечение HCV-инфекции пегилированным интерфероном в комбинации с рибавирином может привести к выздоровлению у 40–90% пациентов [29]. Но у некоторых пациентов проведение комбинированной ПВТ, наоборот, приводит к возникновению ряда побочных эффектов и нарушению функции ЩЖ [10].

Oppenheim Y. с соавт. в своих исследованиях обнаружили, что частота развития аутоиммунного тиреоидита при ПВТ составляет от 2,5 до 42%. Они доказали, что наличие аутоиммунного тиреоидита с компенсированной функцией щитовидной железы не может рассматриваться в качестве абсолютного противопоказания к ПВТ [30].

В свою очередь, Мартынов В.А. с соавт. в своей работе исследовал 51 пациента с ХВГС, который получал стандартную комбинированную ПВТ. У 12 из 51 пациента (23,5%) с ХВГС, завершивших комбинированную ПВТ, на фоне высоких титров антител к тиреопероксидазе возникло нарушение функции ЩЖ. При этом у 4 из 12 (33,3%) пациентов имел место субклинический и манифестный гипотиреоз, у 8 (66,7%) – субклинический и манифестный тиреотоксикоз [31].

В сингапурском исследовании проанализировано 109 человек с ХВГС, из которых патология ЩЖ была обнаружена только у 26 пациентов (23,85%). Из них у 14 пациентов имелся гипотиреоз (53,85%), у 4 – тиреотоксикоз (15,38%), а у 8 пациентов (30,77%) на различных этапах терапии сначала развивался гипотиреоз, затем тиреотоксикоз, и наоборот [32].

В ряде других работ показано, что гипотиреоз развивается в 50–53% случаев, гипертиреоз – в 28–30%, аутоиммунный тиреоидит – у 19–20% пациентов, получавших препараты интерферона в связи с различными заболеваниями, в том числе и хроническим гепатитом [33].

Патогенез аутоиммунных осложнений интерферонотерапии остается в настоящее время неясным, главной причиной считают иммуномодулирующее действие интерферона. Это приводит к повышению продукции патологических аутоантител, усилению цитотоксической активности Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, торможению функции Т-супрессоров, индукции белков 1-го класса главного комплекса гистосовместимости на поверхности инфицированных клеток, активации макрофагов, что, вероятнее всего, и приводит к появлению аутоиммунных нарушений, связанных с терапией интерфероном [34].

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно сделать вывод, что в литературе содержатся многочисленные и разнородные данные как о влиянии самого хронического гепатита С на состояние ЩЖ, так и о влиянии комбинированной противовирусной терапии на функцию щитовидной железы у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Большинство авторов схожи лишь в том, что указывают на повышенные титры антитиреоидных АТ. Не выработано и единого прогностического параметра поражения щитовидной железы. По этой причине этот вопрос остается по-прежнему актуальным и требует дальнейшего изучения.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. *Gepatit S* [Hepatitis C] (electronic journal). Available at: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs164/ru> (accessed 11 November 2015).
2. Galeeva Z., Kolchmanova O. (2012) Sovremennye predstavleniya o vliyaniy HCV-infekcii na sostoyanie shhitovidnoj zhelezy [Modern ideas about the influence of HCV infection on the thyroid gland]. *Prakticheskaya medicina*, vol. 58, no 3, pp. 37–40.
3. Shuvalova E. (2005) *Infekcionnye bolezni* [Infectious diseases]. Moscow: Medicine. (in Russian).
4. *Analiz profilya bol'nyh virusnym gepatitom S, postupavshih v infekcionnye stacionary g. Moskvy v 2010 godu* [Analysis of profile of patients with viral hepatitis admitted to the infectious diseases hospital in Moscow in 2010] (electronic journal). Available at: <http://www.lvrach.ru/2014/01/15435878.html> (accessed 12 November 2015).
5. *Epidemiologiya parenteral'nyh gepatitov V i S* [Epidemiology parenteral hepatitis B and C] (electronic journal). Available at: <http://diagnostichouse.ru/gepatit/1303-yepidemiologiya-parenteral-nyx-gepatitov-v-i-s.html> (accessed 12 November 2015).
6. Polunina T. (2013) Hronicheskij virusnyj gepatit S v svete sovremennyh Rossijskih i Evropejskih rekomendacij [Chronic viral hepatitis C in the light of modern Russian and European recommendations]. *Farmateka*, vol. 256, no 13, pp. 9–15.
7. *Ribavirin* [Ribavirin] (electronic journal). Available at: <http://www.24farm.ru/preparats/ribavirin-ozon.html> (accessed 25 November 2015).
8. Gubenko A., Eremenko N. (2013) Hronicheskij gepatit S: standartnye shemy i novye pod-hody k lecheniyu s vklyucheniem ingibitorov proteazy [Chronic hepatitis C: the standard scheme and new approaches to treatment including protease inhibitors]. *Klinicheskaya farmakologiya*, no 4, pp. 22–25.
9. Craxi A., Pawlotsky J.-M., Wedemeyer H., Bjoro K., Flisiak R., Mondelli M. (2011) EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J. Hepatol.*, vol. 55, pp. 245–264.
10. Pritulina Yu., Astapchenko D., Solomahin G. (2013) Izuchenie pobochnyh e'ffektov kombinirovannoj protivovirusnoj terapii hronicheskogo gepatita S [Study the side effects of combination antiviral therapy for chronic hepatitis C]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*, vol. 2, no 2, pp. 250–253.
11. Ignatova T. (2006) Lechenie vnepechenochnyh proyavlenij hronicheskoy HCV-infekcii [Treatment of extrahepatic manifestations of chronic HCV infection]. *Suchasna gastroenterologiya*, vol. 29, no 3, pp. 46–55.
12. *Tireoidnye i paratireoidnye gormony* [Thyroid and parathyroid hormones] (electronic journal). Available at: <http://www.studfiles.ru/preview/3067791.html> (accessed 25 November 2015).
13. Parhomenko L. (2010) Patologiya pishhevaritel'noj sistemy u detej i podrostkov s zabolevaniyami shhitovidnoj zhelezy [Pathology of the digestive system in children and adolescents with thyroid disease]. *Zdorov'e rebenka*, vol. 26, no 5, pp. 126–130.

14. Vardanyan G. (2012) Vzaimosvyaz' mezhdru porazheniyami shhitovidnoj zhelezy i pecheni [The relationship between thyroid lesions and liver]. *Medicinskij Vestnik E'rebuni*, vol. 49, no 1, p. 49.
15. Kuznecov P., Borzunov V., Verevshnikov V., Ruzanov E. (2013) Osobennosti techeniya i effektivnost' kombinirovannoj protivovirusnoj terapii HCV-infekcii s vnepechyonochnymi proyavleniyami [Features of the course and effectiveness of combination antiviral therapy of HCV infection with extrahepatic manifestations]. *Ural'skij medicinskij zhurnal*, vol. 111, no 6, pp. 71–75.
16. Saranac L., Zivanovic S., Bjelakovic B., Stamenkovic H., Novak M., Kamenov B. (2011) Why is the thyroid so prone to autoimmune disease. *Horm Res Paediatr*, vol. 75, no 3, pp. 157–165.
17. Testa A., Castaldi P., Fant V., Fiore G., Grleco V., De Rosa A., Pazardjiklian M., De Rosa G. (2006) Prevalence of HCV antibodies in autoimmune thyroid disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, vol. 10, no 4, pp. 183–186.
18. High prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus in patients with Hashimoto's thyroiditis (electronic journal). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2350409.html> (accessed 25 November 2015).
19. Bartolomé J., Rodríguez-Iñigo E., Quadros P., Vidal S., Pascual-Miguelañez I., Rodríguez-Montes J.A., García-Sancho L., Carreño V. (2008) Detection of hepatitis C virus in thyroid tissue from patients with chronic HCV infection. *Journal of Medical Virology*, vol. 80, no 9, pp. 1588–1594.
20. Shaumenova Zh. (2013) Vnepechenochnye proyavleniya virusnyh gepatitov porazheniya shhitovidnoj zhelezy [Extrahepatic manifestations of viral hepatitis thyroid lesions]. *Klinicheskaya medicina Kazahstana*, vol. 27, no 1, pp. 54–56.
21. Sorinson S., Antonova T., Lobzin Yu., Sologub T. (2011) Sindrom e'utireoidnoj patologii [The euthyroid syndrome pathology]. *Problemy e'ndokrinologii*, vol. 47, no 6, pp. 34–36.
22. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study (electronic journal). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10468911> (accessed 25 November 2015).
23. Ignatova T. (2005) Virusnyj gepatit S – «laskovyy ubijca» [Viral hepatitis C – "the tender murderer"]. *Rossijskij gastroe'nterologicheskij zhurnal*, no 1, pp. 4–6.
24. Pavrov K. (2015) *E'pidemiologicheskie osobennosti i specificheskaya profilaktika virusnyh gepatitov smeshannoj e'tiologii* [Epidemiological characteristics and specific prevention of viral hepatitis of mixed etiology]. Dissercat.com (electronic journal). Available at: <http://www.dissercat.com/content/epidemiologicheskie-osobennosti-i-spetsificheskaya-profilaktika-virusnykh-gepatitov-smeshann.html> (accessed 26 November 2015).
25. Mazur L. (2014) Virus-associrovannoe porazhenie shhitovidnoj zhelezy pri virusnom gepatite S [Virus-associated thyroid lesion in viral hepatitis C]. *Mezhdunarodnyj e'ndokrinologicheskij zhurnal*, vol. 62, no 6, pp. 102–107.
26. Jādali Z., Esfahanian F., Eslami M., Sanati M. (2005) Antibodies against Hepatitis C Virus in Iranian Patients with Graves' Disease. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, vol. 4, no 2, pp. 91–94.
27. Giannitti C., Morozzi G., D'Alfonso S., Bellisai F., Galeazzi M. (2008) Viral genotype and HLA class II alleles influence on extra-hepatic manifestations of chronic HCV infection. *Reumatismo*, vol. 60, no 3, pp. 192–198.
28. Andrade L., Atta A., D'Almeida Junior A., Paraná R. (2008) Thyroid dysfunction in hepatitis c individuals treated with interferon-alpha and ribavirin – a review. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, vol. 12, no 2, pp. 144–148.
29. Sulkowski M., Cooper C., Hunyady B., Jia J., Ogurtsov P., Peck-Radosavljevic M., Shiffman M., Yurdaydin C., Dalgard O. (2011) Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, vol. 8, no 4, pp. 212–223.
30. Oppenheim Y., Ban Y., Tomer Y. (2004) Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): a model for human autoimmunity. *Auto-immun. Rev*, vol. 3, no 5, pp. 388–393.

31. Martynov V., Zhdanovich L., Karaseva E., Ageeva K. (2013) Analiz pobochnyh yavlenij protivovirusnoj terapii hronicheskogo virusnogo gepatita S [Analysis of side effects of antiviral therapy of chronic virus-tion of hepatitis C]. *Fundamental'nye i prikladnye issledovaniya v sovremennom mire*, vol. 4, no 4, pp. 173–177.
32. Vasiliadis T., Anagnostis P., Nalmpantidis G., Soufleris K., Patsiaoura K., Grammatikos N., Orfanou-Koumerkeridou E., Kargiotis K., Slavakis A., Deliyiannidis A., Eugenidis N. (2011) Thyroid dysfunction and long-term outcome during and after interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C. *Annals Academy of Medicine*, vol. 40, no 9, pp. 394–400.
33. *The role of hepatitis C virus specific cytotoxic T-lymphocytes in cronic hepatitis C* (electronic journal). Available at: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=33.%09 The+role+of+hepatitis+C+virus+specific+cytotoxic+T-lymphocytes+in+cronic+hepatitis+C.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=33.%09+The+role+of+hepatitis+C+virus+specific+cytotoxic+T-lymphocytes+in+cronic+hepatitis+C.html) (accessed 28 November 2015).
34. Podymova S. (2005) *Bolezni pecheni* [Liver disease]. M.: Medicina. (in Russian).

---

Поступила / Received: 17.08.2016  
Контакты / Contacts: senalinusik@mail.ru