

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

УДК[616.98:616.36-002-036.12+616.44]-07:612.017.1(043.3)

**Бороденко Анастасія Олександрівна**

**КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ  
ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С,  
АСОЦІЙОВАНОГО З УРАЖЕННЯМ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

14.01.13 – інфекційні хвороби

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри інфекційних

хвороб з епідеміологією

Сумського державного університету

Чемич Микола Дмитрович

СУМИ – 2015

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	8
1.1 Загальні відомості про вірусний гепатит С.....	8
1.2 Клініка та патогенез позапечінкових проявів .....	9
1.3 Діагностика хронічного вірусного гепатиту С та протівірусна терапія.....	10
1.4 Вплив вірусного ураження печінки на функцію щитоподібної залози ...	12
1.5 Тиреопатії обумовлені інтерферонотерапією .....	14
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	18
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	21
3.1 Загальна характеристика хворих з ХВГС.....	21
3.2 Характеристика хворих на ХВГС, асоційований з ураженням щитоподібної залози.....	24
3.3 Характеристика хворих на ХВГС із автоімунним тиреоїдитом, що дебютував при проведенні протівірусної терапії.....	34
3.4. Характеристика хворих на ХВГС з транзиторним підвищенням автоімунних антитіл .....	39
РОЗДІЛ 4. УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	42
ВИСНОВКИ.....	46
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	48
СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ РОБОТИ.....	49
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	50

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

$\chi^2$	– критерій Пірсона
НСV	– вірус гепатиту С
AI	– автоімунний
AIT	– автоімунний тиреоїдит
АТПО	– антитіла до тиреопероксидази
АТТГ	– антитіла до тиреоглобуліну
ВГС	– вірусний гепатит С
ВООЗ	– всесвітня організація охорони здоров'я
ГЦК	– гепатоцелюлярна карцинома
ІМТ	– індекс маси тіла
ІФА	– імуноферментний аналіз
ПВТ	– протівірусна терапія
пег-ІФН	– пегельовані інтерферони
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
РНК	– рибонуклеїнова кислота
Т3	– трийодтиронин
Т4	– тироксин
ТЗГ	– тироксин-зв'язуючий глобулін
ТЗПА	– тироксин-зв'язуючий преальбумин
ТТГ	– тиреотропний гормон
УЗД	– ультразвукова діагностика
ХВГС	– хронічний вірусний гепатит С
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШОЕ	– швидкість осідання еритроцитів
ЩЗ	– щитоподібна залоза

## ВСТУП

### *Актуальність.*

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) близько 3 % населення планети страждає від хронічного вірусного гепатиту С (ХВГС), поширеність якого у Європейських країнах коливається від 0,1-5 % [31]. Актуальність HCV-інфекції зумовлена не лише високим відсотком хронізації з подальшим розвитком цирозу та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) печінки, але й появою позапечінкових проявів із залученням у патологічний процес багатьох органів і систем [17]. Тому проблема ХВГС є важливою як у галузі інфектології, так і для внутрішньої медицини загалом.

З моменту відкриття вірусу гепатиту С (HCV) у науковій літературі почали з'являтися повідомлення про значну частоту виявлення патології щитоподібної залози (ЩЗ) у хворих на ХВГС [43]. За даними досліджень HCV відіграє роль одного з етіологічних чинників автоімунного тиреоїдиту (АІТ). За даними наукових досліджень, відносно високий показник частоти розвитку позапечінкових проявів ХВГС зумовлений, насамперед, ураженням ЩЗ, що виявляється, в основному, ізольованим підвищенням тиреоспецифічних автоантитіл у поєднанні, або без ультразвукових ознак АІТ [53]. Залишається недостатньо вивченою і неоднозначною роль інтерферонотерапії відносно розвитку тиреоїдної дисфункції у хворих на ХВГС [25]. У різних дослідженнях виявлено, що тиреоїдна дисфункція при противірусній терапії (ПВТ) зустрічається у 2,5-20 % випадків. При цьому зазначено, що превалюють її субклінічні форми [24]. Це свідчить про актуальність вивчення тиреопатій у пацієнтів з ХВГС.

### *Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами*

Магістерська робота є фрагментом планової науково-дослідної тематики кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією медичного інституту Сумського державного університету “Застосування нових методів діагностики, немедикаментозних та хіміотерапевтичних засобів у лікуванні поширених інфекцій в умовах Північно-Східного регіону України” (№ державної реєстрації 0107U001293).

### *Мета дослідження*

Покращити ефективність ранньої діагностики уражень щитоподібної залози у хворих на ХВГС з врахуванням виявлених клініко-епідеміологічних особливостей перебігу недуги, направленості і взаємозв'язку гематологічних, імунологічних і гормональних показників.

### *Завдання роботи*

- 1 Визначити частоту тиреопатій у пацієнтів з хронічним перебігом вірусного гепатиту С.
- 2 Вивчити клініко-епідеміологічні особливості хронічного вірусного гепатиту С на тлі ураження щитоподібної залози.
- 3 Дослідити зв'язок показників порушення функції щитоподібної залози та появи органоспецифічних автоантитіл з перебігом хронічного вірусного гепатиту С.

### *Предмет дослідження*

Особливості клінічних проявів HCV-інфекції у пацієнтів, з дисфункцією ЩЗ. Особливості динаміки виявлення автоімунних антитіл до ЩЗ серед пацієнтів з ХВГС.

### *Об'єкт дослідження*

Клінічна картина перебігу хронічного вірусного гепатиту С,

асоційованого з ураженням щитоподібної залози. Взаємозв'язок гематологічних, імунологічних і гормональних показників з клінічним перебігом недуги.

#### *Методи дослідження*

1 Загальноклінічні методи дослідження (клінічний, біохімічний аналіз крові, збір епідеміологічного анамнезу, фізикальне обстеження, вивчення клінічної картини захворювання)

2 Імуноферментний аналіз (виявлення рівня гормонів ЩЗ ТТГ, Т3, Т4 вільні та зв'язані фракції, титр антинуклеарних (ANA) і антимітохондріальних антитіл (AMA), а також до тиреоглобуліну (АТТГ) і до тиреопероксидази (АТПО))

3 Аналітико-статистичні методи дослідження (з використанням програм «Microsoft Excel», «SPSS17.0», тести Шапіро-Уїлка, критерій Стьюдента, G-критерія, U-критерія Манна — Уїтні.

#### *Наукова новизна одержаних результатів*

У результаті проведених досліджень поглиблено та узагальнено уявлення про клінічні, епідеміологічні, патогенетичні особливості перебігу ХВГС, з ураженням ЩЗ. Виявлено основний біохімічний фактор ураження ЩЗ при ХВГС (АТПО). Розроблено рекомендації щодо ранньої діагностики уражень ЩЗ на тлі ХВГС, у пацієнтів, що проходять ПВТ.

#### *Практичне значення одержаних результатів*

За результатами роботи встановлена доцільність проведення досліджень на антитіла до тканин ЩЗ у хворих на ХВГС, які отримують ПВТ.

#### *Особистий внесок здобувача*

Здобувач самостійно проаналізувала наукову літературу та патентну

інформацію з проблеми поширення HCV-інфекції. Магістрантом доведені доцільність і необхідність здійснення роботи, визначено мету, завдання, обсяг та методи дослідження, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Самостійно проведено клінічне обстеження 44 пацієнтів з ХВГС та проведений ретроспективний аналіз 140 медичних карт стаціонарних хворих, що отримували ПВТ на базі Сумської обласної клінічної інфекційної лікарні ім. З.Й. Красовицького. Здобувачем зроблено статистичний аналіз та узагальнені результати.

#### *Апробація отриманих результатів.*

Основні положення результатів досліджень висвітлено і оприлюднено у формі доповідей на: II Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (м. Суми, 2014); «Інфекційні хвороби в практиці лікаря - інтерніста: сучасні аспекти» (м. Суми, 2014); «Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб» (м. Харків, 2014).

#### *Публікації.*

За матеріалами роботи опубліковано 3 наукові праці— тези у матеріалах конференцій.

#### *Обсяг і структура роботи.*

Робота викладена на 56 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, розділу власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел (15 – кирилицею, 58 – латиницею). Робота ілюстрована 6 таблицями, 17 рисунками.

## РОЗДІЛ І

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1 Загальні відомості про вірусний гепатит С

Хронічний вірусний гепатит С – дифузне запалення печінки, що триває понад 6 місяців, формується переважно у хворих на безжовтяничну та субклінічну форму гепатиту С із затяжним перебігом або на жовтяничну форму з легким, значно рідше – з тяжким перебігом. Виникнення хронічного гепатиту пов'язують із неповноцінною імунною відповіддю організму та відсутністю етіотропного лікування [60]. Проте й досі немає ще препарату вірусу HCV, достатньо не вивчено його морфологію, фізико-хімічні та біологічні властивості [30].

Для HCV характерна висока варіабельність та мінливість. Аналіз гетерогенності РНК ізолятів дозволив виділити шість генетично різних груп (генотипів), що позначаються арабськими цифрами від 1 до 6, та більше 100 субтипів), що позначаються буквами. Найбільш поширений генотип 1. Підтип 1a переважає у США, 1b – у Європі. Генотип 3а поширений також серед європейських споживачів ін'єкційних наркотиків [51]. У цій же групі в даний час спостерігається зростання захворюваності і поширеності інфекцій, пов'язаних із 4 генотипом HCV. Генотип 2 знаходиться в кластерах Середземноморського регіону, а 5 і 6 – зустрічаються достатньо рідко [33, 56]. Була встановлена наявність великої кількості квазивидів даного патогену. Даний факт слугує поясненням варіабельності антигенної структури вірусу та неадекватної імунної відповіді на збудник. У зв'язку з цим постає питання недостатньої вивченості питань рекомбінації між різними генотипами ВГС. Описано декілька даних форм вірусу: у Санкт-Петербурзі – рекомбінант 2k/1b; у Перу – рекомбінант 1a/1b, у Новосибірську [57].

Поширеність захворювання помітно відрізняється у різних географічних зонах. У Західній Європі цей показник коливається від 0,4 %



до 3 %. Вона більша у Східній Європі та на Близькому Сході, хоча точні дані не відомі [23, 29]. Найвищою є захворюваність у Єгипті: з 9 %, в середньому по країні, до 50 % в деяких сільських районах [47]. До 90-х років ВГС в основному передавався через переливання крові, ін'єкції, інвазивні процедури і внутрішньовенне вживання наркотичних речовин. На ці шляхи припадало приблизно 70 % випадків ХВГС у промислово розвинених країнах. Дослідження препаратів крові (з 1992 р.) за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) та полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) практично ліквідувало трансфузійну передачу HCV у частині європейських країн. У даний час нові випадки ГС переважно пов'язані з внутрішньовенним вживанням наркотиків, рідше – з інвазивними медичними процедурами. В окремих випадках відбувається парентеральне передавання через татуювання або акупунктуру. Вірогідність перинатального та гетеросексуального інфікування є низькою але значно збільшується при гомосексуальних стосунках [71, 26].

### **1.2 Клініка та патогенез позапечінкових проявів**

Гострий гепатит С перебігає безсимптомно у 50-90 % випадків. [23]. У Європі понад 10 % випадків гострого гепатиту припадає на гепатит С [29]. Смертність, яка пов'язана з цирозом печінки, становить 4 % на рік, тоді як від ГЦК –у цій групі населення 1-5 % [59]. Серед пацієнтів з діагностованою ГЦК ймовірність смерті продовж першого року сягає 33 % [27]. HCV-інфекція стала основною причиною первинного раку печінки в Європі [42].

До позапечінкових проявів ХВГС відносять ендокринні порушення [39, 40]. гематологічні прояви, ураження слинних залоз та очей, шкірні, нейром'язові та суглобові, автоімунні (AI) та інші ураження [41, 19]. Серед лабораторних показників, що свідчать про ймовірний розвиток AI порушень – висока ШОЕ, гіпергамаглобулінемія, позитивні проби на ревматоїдний фактор та антинуклеарні антитіла, зниження рівня

комплементу, виявлення кріопреципітатів [46].

На підставі клініко-морфологічних даних виділяють дві групи патогенетичних механізмів розвитку позапечінкових проявів при ХВГС. Перша група представлена патологією, зумовленою реакцією гіперчутливості сповільненого типу, що поєднується з імунокомплексним компонентом: ураження суглобів, скелетних м'язів, легень, нирок, міокарда. Друга група –патологія переважно імунокомплексного генезу. Вона зумовлена, в першу чергу, васкулітами, що розвиваються як результат ушкодження імунними комплексами, які містять антигени вірусу та антитіла до нього [55].

При HCV інфекції притаманно активізація В-лімфоцитів, що призводить до підвищеної продукції імуноглобулінів та утворенню імунних комплексів, у тому числі продукції полі- та моноклонального IgM з активністю ревматоїдного фактору та утворенню змішаної кріоглобулінемії [73, 44].

### **1.3 Діагностика хронічного вірусного гепатиту С та противірусна терапія**

Діагностика ХВГС базується на наявності антитіл до HCV, що виявляються у ІФА; РНК HCV визначають при здійсненні молекулярного аналізу. Це також має важливе значення для контролю ефективності терапії гепатиту С [32]. Останнім часом застосовують метод ПЛР у режимі реального часу.

Серед механізмів патогенезу ХВГС важливе значення має імуноопосередкований дефіцит продукції альфа-інтерферону, що призводить до зниження його противірусної дії та активації вірусної реплікації [2]. Тому на сучасному етапі основним препаратом етіотропної та патогенетичної терапії хронічних вірусних гепатитів є саме препарати інтерферону. Поєднання пегельованих інтерферонів (пег-ІФН) з рибавірином є затвердженим і впровадженим стандартом лікування

(standard-of-care; SoC) для ХВГС [28]. Вибір терапії ґрунтується на результатах трьох ключових рандомізованих клінічних досліджень, які встановили перевагу цієї комбінованої терапії у порівнянні зі стандартним лікуванням – інтерфероном альфа і рибавірином [48]. Хоча результати цих досліджень неможливо порівняти безпосередньо, вони визначили декілька основних компонентів терапії, а саме: належні дози препаратів, оптимальну тривалість терапії і необхідність різних підходів для пацієнтів з 1, 2 і 3 HCV генотипами [48].

Рандомізоване дослідження дозволило встановити, що оптимальна тривалість лікування повинна ґрунтуватися з урахуванням генотипу вірусу. У результаті було доведено, що пацієнти, інфіковані 1 генотипом HCV, повинні отримувати терапію пег-ІФН альфа-2а і рибавірином, дозованим по масі тіла пацієнта протягом 48 тижнів, тоді як для пацієнтів, інфікованих 2-им та 3-ім генотипами HCV, достатньо отримувати терапію пег-ІФН 2а та рибавірин у низькій дозі (800 мг) протягом 24 тижнів [22].

Пегельовані інтерферони можуть провокувати АІ розлади, такі як АІТ, та погіршувати перебіг вже існуючих захворювань. Саме тому наявність у пацієнта АІ захворювання є відносним протипоказанням до проведення противірусної терапії. ХВГС може проявлятися симптомами, які симулюють ідіопатичний автоімунний гепатит, у тому числі наявність позитивного тесту на антинуклеарні антитіла. Це загострює проблему диференціального діагнозу між ХВГС з АІ компонентом, який може бути пролікований противірусними препаратами, та ідіопатичним автоімунним гепатитом з HCV-інфекцією, що приєдналася, та який вимагає терапії імуносупресивними препаратами. Корисними у даному випадку можуть бути – наявність АІ процесів у анамнезі та ідентифікація специфічного HLA-гаплотипу [49, 37]. Неконтрольоване АІ захворювання (Child-Pugh B7 і більше) є абсолютним протипоказанням для лікування ХВГС інтерфероном. Тоді як хвороби ШЗ, які не піддаються лікуванню, є відносними протипоказами до лікування [52].

#### **1.4 Вплив вірусного ураження печінки на функцію щитоподібної залози**

Однією з маловивчених проблем є вплив HCV на ендокринну систему, у тому числі, на стан щитоподібної залози.

Печінка відіграє важливу роль у процесах метаболізму, транспорту, зберігання і екскреції тиреоїдних гормонів. Процеси йодування, дезамінування, декарбоксілювання, кон'югації з глюкуроновою і сірчаною кислотами відбуваються у тканинах цього органу. Рівень гормонів ЩЗ важливий для її нормального функціонування, у тому числі для обміну білірубину [5]. Під дією гормонів ЩЗ зростає кількість печінкових мРНК (приблизно на 8 %). Цей ефект частково опосередковується впливом Т3 на продукцію інших факторів (наприклад, гормону росту) і безпосередньо регулюється Т3 [21]. Роль печінки у метаболізмі гормонів ЩЗ цікава ще тим, що у гепатоцитах відбувається продукція їх білків переносників. У нормальних умовах більше 99,95 % присутнього у крові Т4 і понад 99,5 % Т3 зв'язані з білками плазми. Вільна фракція складає лише 0,04 % для Т4 та 0,4 % для Т3, саме вона обумовлює біологічну дію тиреоїдних гормонів. На розподіл Т4 і Т3 серед різних зв'язуючих білків впливають рН та йонний склад крові. У плазмі приблизно 80 % Т4 скомплексованого з тироксин-зв'язуючим глобуліном (ТЗГ), 15 % – з тироксин-зв'язуючим преальбуміном (ТЗПА), а інша частина – з альбуміном сироватки [10]. Трийодтиронин слабо зв'язується з преальбуміном, а його спорідненість з ТЗГ складає всього 3 % від такої Т4. Таким чином, незважаючи на те, що ЩЗ виробляє у 10 разів більше Т4, ніж Т3, особливості зв'язування цих гормонів білками можуть призводити до того, що концентрація вільного Т3 у плазмі виявляється вдвічі нижче концентрації вільного Т4. В абсолютних цифрах кількість вільного Т4 у сироватці становить близько 2 нг/дл, а Т3 – 0,2 нг/дл. Основним білком, що переносить гормони ЩЗ, є ТЗГ, який має молекулярну масу 63000 та є глікопротеїном, який синтезується у печінці. Вуглеводний компонент, представлений сіаловою

кислотою, відіграє істотну роль в комплексуванні гормонів [14]. Було помічено, що у пацієнтів із хронічним гепатитом та з біліарним цирозом печінки відбувається підвищення рівня ТЗГ, тоді як при наявності тиреотоксикозу, лікуванні глюкокортикоїдами цей показник зменшується [6].

Часто патологію ЩЗ викликають вірусні інфекції. Хронічні вірусні захворювання печінки можуть призводити до розвитку дисфункції ЩЗ, зокрема до підвищення рівня ТЗГ та Т4 сироватки крові [45]; зниження рівня Т3 за рахунок зменшення його секреції, дейодування і засвоєння гепатоцитами тироксину; підвищення рівня реверсивного Т3. Рівень тироксину також може знижуватися через недостатню продукцію ТЗГ або за рахунок зниження зв'язування Т4 на периферії [18].

Серед вірусних уражень печінки особливо актуально стоїть проблема хронічних вірусних гепатитів, зокрема ХВГС [61]. Серед можливих інфекційних агентів HCV виявив найсильніший зв'язок із АІ захворюваннями ЩЗ [36, 70]. Серед випадків тиреоїдної дисфункції у хворих на ХВГС частіше за все зустрічається гіпотиреоз, за даними ряду авторів у 3,5-7 % випадків [11]. У значної кількості обстежуваних (31-42,5 %) виявляються діагностично значущі рівні антитиреоїдних антитіл (АТПО, АТТГ) [64]. Найбільш часто реєструється підвищення АТПО (4,1-15 %), АТТГ (4,7%), одночасно АТПО та АТТГ (1,8 %) випадків [1]. Є дані щодо більшої поширенності антитиреоїдних антитіл у жінок з HCV-інфекцією в порівнянні з чоловіками, так частота гіпотиреозу із виявленням антитиреоїдних антитіл серед жінок із ХВГС у 3-4 рази вище, ніж серед чоловіків та становить 12,7-31 % проти 5,6-10,5 %, відповідно [4]. Механізми розвитку вищевказаних ускладнень при ХВГС недостатньо вивчені. Існують різноманітні теорії, що пояснюють дане явище. За деякими даними, вірус гепатиту С безпосередньо вражає такі органи, як слинні залози, підшлункова залоза та ЩЗ [8], також вірус запускає АІ процеси ураження тканин і органів [3]. Ймовірно,

локалізуючись у тиреоїдній тканині, HCV безпосередньо може викликати її ураження [35]. З іншого боку, можливо, АІ реакції обумовлені здатністю до мімікрії деяких компонентів тиреоїдної тканини. За експериментальними даними, Т-лімфоцити, виробляють антитіла до тиреоїдних автоантигенів [12]. Ряд авторів вважає, що ураження ЩЗ не пов'язано з ХВГС. Інші констатують, що HCV-інфекція активізує латентні захворювання ЩЗ, а третя група дослідників показує, що вірус реплікується у тканинах ЩЗ та надає пряму тиреоцитотоксичну дію з формуванням АІ механізмів пошкодження цього органу [9].

Було помічено, що патологія ЩЗ частіше зустрічається серед інфікованих ВГС, ніж у загальній популяції [38]. Факторами ризику є: структурні (неоднорідність тканин щитоподібної залози, вузлові утворення), функціональні порушення (високий титр антитіл до тиреоглобуліну, тиреопероксидази, зміна рівня ТТГ та вільної фракції тироксину (Т4) до лікування), жіноча стать та гаплотип HLA-A2 [63]. Відомо, що патологію ЩЗ періодично виявляють до ПВТ, що обумовлюється позапечінковими проявами генералізованої HCV-інфекції.

### **1.5 Тиреопатії обумовлені інтерферотерапією**

Вважається, що дисфункція ЩЗ – найчастіша ендокринопатія, що асоційована з інтерферотерапією з приводу ВГС [69]. Відомі багатоцентрові проспективні дослідження, спрямовані на вивчення дії препаратів інтерферонів на нормально функціонуючу ЩЗ. У одній з таких робіт L. Durelli [67] об'єднали дані отримані з 18 дослідних центрів Європи та США, де проводили інтерферотерапію 156 пацієнтам із розсіяним склерозом. Кожні 3 місяці виконувалася оцінка функціонування ЩЗ. Групу контролю склали 457 здорових пацієнти такого ж віку. На початку експерименту статистично значимих відмінностей у параметрах не виявлялось. На тлі лікування препаратами інтерферону у 8,3 % пацієнтів розвинулися порушення функції ЩЗ, а у 4,5 % відмічалась поява

автоантитіл. Так як інтерферони мають важливі імуномодуляторні властивості, вони здатні індукувати АІ відповідь, такі як АІТ з гіпо- або гіпертиреозом [7]. АІ процеси ЩЗ реєструються в середньому у 20 % пацієнтів, що знаходяться на ПВТ. Також ураження органа можуть маніфестувати як деструктивний тиреотоксикоз, хвороба Грейвса та гіпотиреоз. Різноманітні стани ЩЗ, у даному випадку, можуть пояснюватися різними імуномодулюючими ефектами інтерферонів [68]. Це призводить до підвищення продукції патологічних автоантитіл, підсиленню цитотоксичної активності Т- та В-лімфоцитів, натуральних кілерів, гальмуванню функції Т-супресорів, індукції білків 1-го класу головного комплексу гістосумісності на поверхні інфікованих клітин, активації макрофагів, що, імовірно, призводить до появи автоімунних порушень, пов'язаних з ПВТ, що включають ураження ЩЗ [13]. Крім того існують дані про негативний вплив ПВТ на процеси йодування у тиреоцитах [1].

Цікавим є відсутність даних за кореляцію дози препарату інтерферонів або типу відповіді на ПВТ та розвитком уражень у ЩЗ. Але було помічено, що при використанні пегельованих інтерферонів рідше виникають ускладнення зі сторони ЩЗ, аніж з лінійними інтерферонами [68]. Існують роботи про розвиток АІТ і при використанні  $\beta$ -інтерферонів [13]. У групі хворих, які отримували монотерапію рибавірином, у 23, 6 % виявляли автоімунні антитіла, у 15,3 % – порушення функції залози [54].

Дискусійним є питання щодо дисфункції залози при ПВТ. Так з одного боку виникає стан гіпертиреозу (2-3 % з усіх пацієнтів, що мали ПВТ) [34], з іншого у 2,9-19 % діагностують гіпотиреоз [62]. За даними інших авторів гіпотиреоз розвивається у 50-53 % випадків, гіпертиреоз - у 28-30 %, АІТ – у 19-20 % пацієнтів, які отримували препарати інтерферону у зв'язку з різними захворюваннями, у тому числі і з хронічним гепатитом [66].

Якщо до призначення ПВТ спостерігалось підвищення АІ антитіл, то

це збільшує ризик розвитку АІТ. Так при високих рівнях АТПО в анамнезі ймовірність розвитку аутоімунних процесів у ЩЗ складає 60 % [66]. Крім того, гіпотиреоз під час ПВТ діагностується у 14 раз частіше, якщо до лікування спостерігалось підвищення АТПО, у порівнянні з пацієнтами з показниками антитіл у межах норми [20].

У численних дослідженнях отримані дані, що АІТ частіше виникає у жінок та на тлі низького вірусного навантаження [72], а також про кореляційний зв'язок між АІТ із тяжкістю захворювання, ступенем фіброзу та активністю процесу [58].

Залишаються недостатньо вивченим питання про зв'язок із генотипами вірусу гепатиту, з генотипом за ІL28В пацієнта та розвитком АІТ під впливом інтерферонотерапії [50]. Існує гіпотеза, що інтерферони діють на співвідношення CD4/CD8 клітин, що впливає на продукцію В-лімфоцитами LATS-білку, який може стимулювати рецептори ТТГ, що призводить до дисфункцій залози.

Критеріями діагностики АІТ є дані УЗД (дифузне зниження ехогенності тиреоїдної тканини, дифузно-неоднорідна структура, збільшення залози в об'ємі), виявлення в крові аутоантитіл до тиреоглобуліну та мікросомального антигена у діагностично значимих титрах, результати тонкогілкової аспіраційної біопсії ЩЗ [63].

При гіпотиреозі та еутиреоїдному стані проводиться корекція АІТ L-тироксинам в індивідуально підібраних дозах на довготривалій термін, що дозволяє підтримувати рівень тиреотропного гормону у межах норми. Підставою для призначення L-тироксину при АІТ на стадії еутиреозу є те, що препарати тиреоїдних гормонів сприяють зменшенню об'єму ЩЗ та перешкоджають прогресуванню аутоімунного процесу. При гіпертиреозі застосовують із симптоматичною метою  $\beta$ -адреноблокатори та разом із ендокринологом вирішується питання щодо тиреостатичної терапії [65]. У ході ПВТ висока вірогідність загострення АІТ, у зв'язку з чим рекомендований ретельний контроль за рівнем антитиреоїдних антитіл та



профілю тиреоїдних гормонів та ТТГ. При розвитку проявів гіпотиреозу підвищується доза L-тироксину, при гіпертиреозі ПВТ, як правило, зупиняють. Через 2-6 місяців після закінчення ПВТ спостерігається відновлення функціональних порушень гормонального статусу, що дозволяє відмовитися від тиреозамісної терапії [16].

Таким чином, патогенез автоімунних ускладнень інтерферонотерапії залишається у даний час недостатньо вивченим. Доведена наявність підвищених титрів антитиреоїдних антитіл (АТТГ, АТПО, АМА), але єдиного прогностичного фактору ураження ЩЗ не виявлено. Це питання вимагає подальшого вивчення, оскільки даний критерій дуже важливий.

### **Резюме**

Хронічний вірусний гепатит С є однією з найбільш актуальних проблем інфекційної патології у зв'язку з поширенням, високою захворюваністю у різних вікових групах, несприятливими наслідками. Малосимптомний перебіг, первинна хронізація процесу призводить до пізньої діагностики та розвитку ускладнень. Актуальність HCV-інфекції зумовлена не лише високим відсотком хронізації з подальшим розвитком цирозу та ГЦК, але й появою позапечінкових проявів із залученням у патологічний процес багатьох органів і систем. Ураження ЩЗ при ХВГС є досить різноманітними. Залишаються недостатньо висвітленими питання патогенезу позапечінкових проявів. На сучасному етапі немає обґрунтованого пояснення розвитку автоімунних процесів у ЩЗ, що провокуються інтерферонотерапією, а отже, у повній мірі не розроблені методики подолання цієї проблеми.

## РОЗДІЛ II

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вирішення поставлених завдань проведений детальний аналіз 140 медичних карт стаціонарних хворих за 2008–2013 рр. та комплексне клініко-лабораторне обстеження 44 пацієнтів які були госпіталізовані за період з серпня 2013 р. по серпень 2014 р. із встановленим діагнозом ХВГС. Усі хворі знаходились на стаціонарному лікуванні у СОІКЛ ім. З.Й. Красовицького та отримували ПВТ.

Критерієм залучення у дослідження був вік від 18 до 65 років, відсутність супутньої патології, що було абсолютним протипоказанням для проведення ПВТ. Діагноз ХВГС базувався на стандартних критеріях, рекомендованих ВООЗ, а також підтверджувався виявленням у зразках крові сумарних anti-HCV, РНК- HCV методом ПЛР (чутливість методу  $\geq 100$  МО/мл). Всім пацієнтам проводилось генотипування HCV та визначалось вірусне навантаження. Анамнестично визначали давність захворювання та шлях інфікування.

За допомогою загальноприйнятих клінічних об'єктивних та лабораторних методів дослідження, визначалися показники червоної крові, загального аналізу крові (кількість лейкоцитів, співвідношення різних видів лейкоцитів у лейкоцитарній формулі, ШОЕ) (CobasMicros), біохімічні показники (концентрація загального білку та фракцій білірубину в сироватці крові, активність ферментів) (COBASEMira), показники згортаємості крові (рекальцифікація, толерантність плазми до гепарину, концентрація гепарину, показник тромботесту). Визначали алельний поліморфізм rs12979860 гена IL28B за допомогою ПЛР у комерційних лабораторіях.

Проводилась ультразвукова сонографія органів черевної порожнини та щитоподібної залози. Ехографічні дослідження виконували на ультразвуковому сканері «Toshiba SSA-220A» (Японія) конвексним датчиком 3,75 МГц.

З метою вивчення ступеня активності запальних процесів та фіброзу в тканині печінки хворим проводилась черезшкірна пункційна біопсія печінки (ПБП) з подальшим морфологічним дослідженням біоптатів. ПБП проводилась голками «UNICUTG16» фірми «Vard» (Німеччина) та «Nru-CutG14» фірми «Allegiance» (США). Отриманий матеріал фіксували у розчині формаліну та піддавали гістологічному аналізу. Також використовували біохімічний аналіз крові для фібротесту у комерційних лабораторіях. Критеріями для фібротесту були аполіпропротеїн 1А (г/л), гамма-глутамілтрансфераза (Од/л), гаптоглобін (г/л), альфа-2-макроглобулін (г/л), загальний білірубін (мкмоль/л), враховувалась стать та вік хворих. Оцінка фіброзу виконувалась за шкалою METAVIR.

Вивчали рівень гормонів ЩЗ (ТТГ, Т3, Т4 вільні та зв'язані фракції) методом імунохімічної та електрохемилюмінісцентною детекцією (ECLIA); титр ANA, AMA, АТТГ і АТПО методом ІФА. Референтними вважались наступні значення: Т3 загальна фракція 0,8-2,0 нг/мл, Т3 вільний 2,5-4,3 пг/мл, Т4 вільний 0,93-1,7 нг/дл, ТТГ 0,27-4,2 мкМЕ/мл, АТТГ до 115,0МЕ/мл, АТПО до 34,0МЕ/мл, AMA та ANA менше коефіцієнта 1,1. Перед проведенням ПВТ та за наявності показань пацієнти були проконсультовані ендокринологом.

На підставі отриманих даних пацієнтам діагностували ураження ЩЗ, відповідно до рекомендованої ВООЗ класифікації [15].

Таким чином, пацієнти були розподілені на групи:

- Хворі на ХВГС (n=141; жінок - 46, чоловіків - 95; у віці  $(42,8 \pm 3,4)$  року);
- Хворі на ХВГС з транзиторним підвищенням автоімунних антитіл (n=7; жінок - 3, чоловіків - 4; у віці  $(51,2 \pm 5,9)$  року);
- Хворі на ХВГС з АІТ, що дебютував при проведенні ПВТ (n=11; жінок - 10, чоловіків - 1; у віці  $(49,1 \pm 4,1)$  року);
- Хворі на ХВГС з гіпотиреозом (n=5; жінок - 3, чоловіків - 2; у віці  $(44,2 \pm 6,2)$  року);

- Хворі на ХВГС з еутиреоїдним зобом (n=33; жінок - 18, чоловіків - 15; у віці  $(45,6 \pm 3,9)$  року).

Для аналізу особливостей клінічного перебігу ХВГС з ураженням щитоподібної залози здійснювалась оцінка синдрому цитолізу шляхом визначення трансаміназ у сироватці крові уніфікованими методами Райтмана-Френкеля. Ступінь активності патологічного процесу оцінювався відповідно до міжнародної класифікації захворювань печінки (Лос-Анжелес 1994 р.): підвищення рівня АлАТ менше 3-х норм – мінімальна активність, від 3-х до 10-ти норм – помірна, більше, ніж на 10 норм-виражена активність. Оцінка синдрому холестазу здійснювалась за активністю ГГТ, ЛФ та за вмістом білірубіну та його фракцій, що вивчались методом Єдрасика-Грофа. Синдром печінково-клітинної недостатності інтерпретувався за показниками загального білку крові, альбуміну та холестерину.

Отримані дані обробляли методом варіційної статистики з використанням програми «Microsoft Excel», «SPSS17.0». Для перевірки нормального розподілення вибірки використовувався тест Шапіро-Уїлка. Вірогідність розходження визначали за допомогою критерію Стьюдента, G-критерія, U-критерія Манна - Уїтні.

## РОЗДІЛ III

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 3.1 Загальна характеристика хворих з ХВГС

Клініко-епідеміологічні особливості ХВГС, асоційовані з ураженням ЦЗ були вивчені на базі II інфекційного відділення та гепатоцентру Сумської обласної інфекційної клінічної лікарні ім. З.Й. Красовицького за період 2008-2014 рр. Кількість обстежених за даний період часу складала 184 пацієнтів.

Серед хворих на ХВГС переважали чоловіки, жінок було в 1,5 разу менше ( $\chi^2 = 7,44$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 3.1).

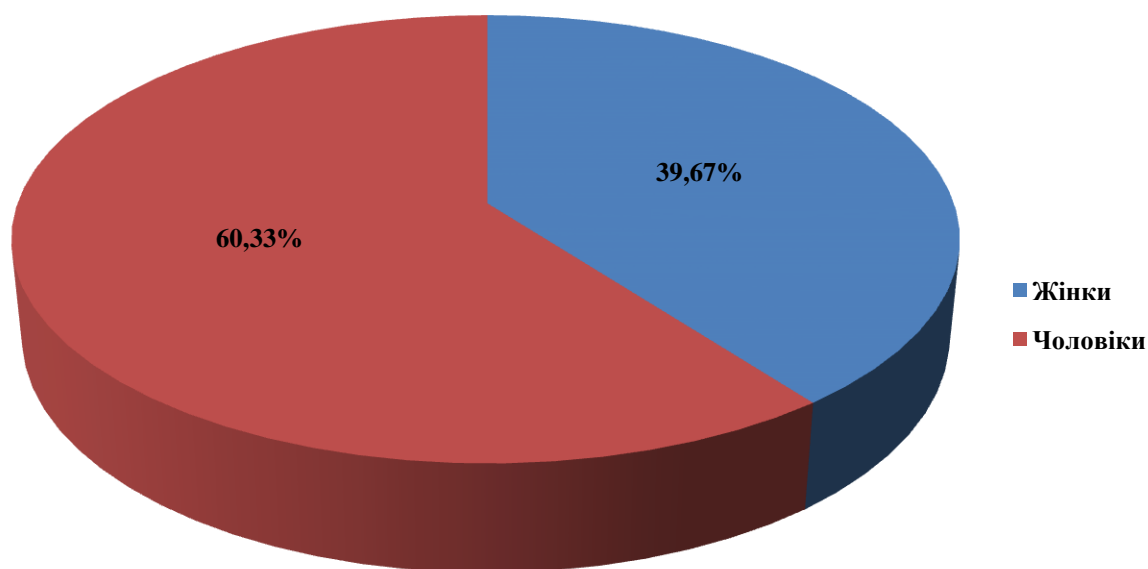
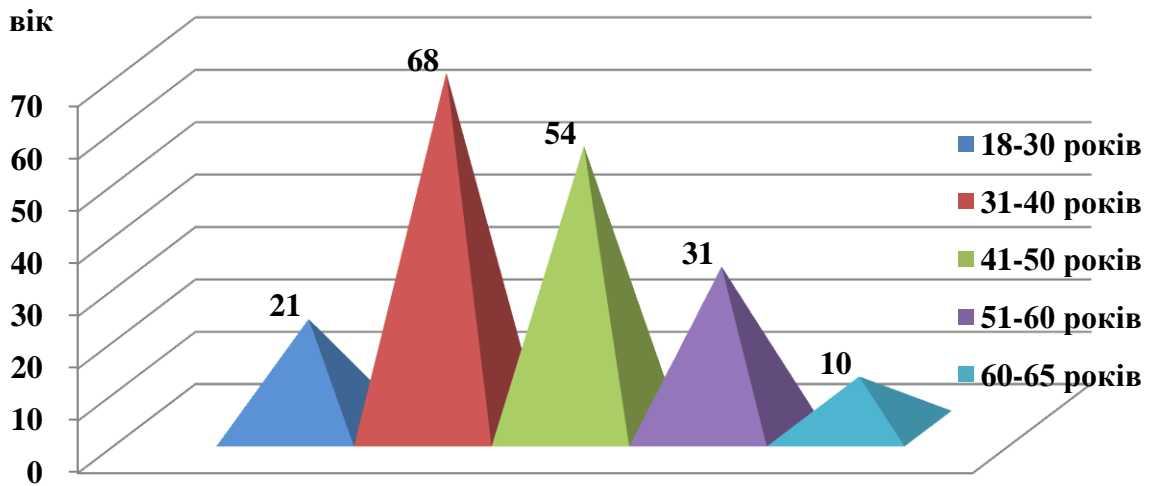


Рис. 3.1 Розподіл хворих на ХВГС за статтю

Середній вік пацієнтів склав  $(42,4 \pm 3,2)$  року. За віком хворі на ХВГС розподілилися таким чином: найбільше було хворих віком від 31 до 40 років (36,95 %), незначно менше від 41 до 50 років (29,35 %), від 18 до 30 – (11,42 %), 51 до 60 – (16,84 %), найменшу групу склали особи старше 60 років – (5,44 %) (рис. 3.2).

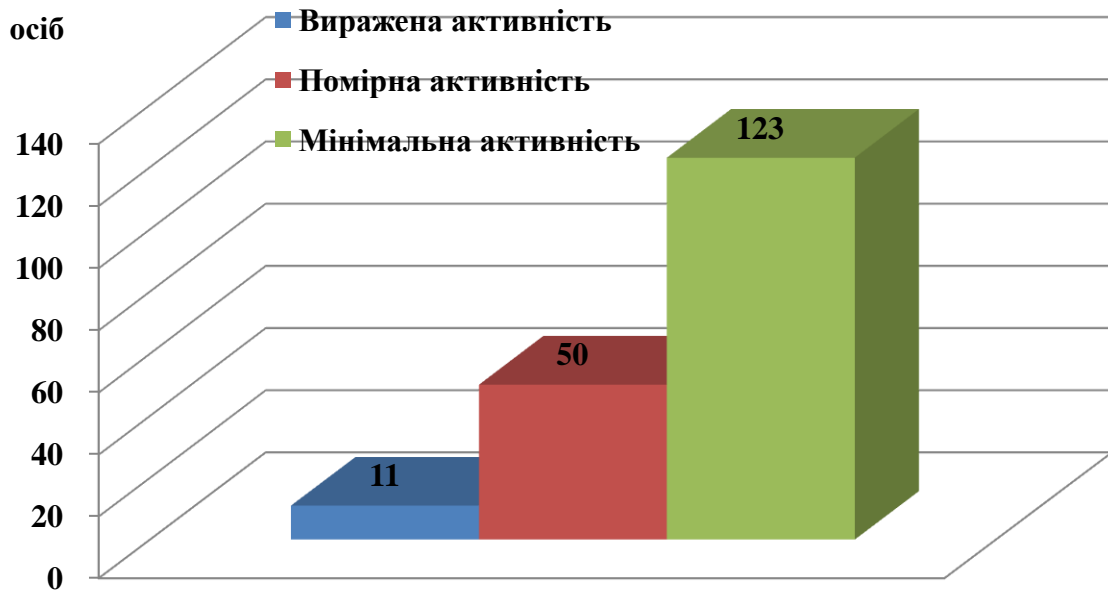


**Рис. 3.2** Розподіл хворих на ХВГС за віком

Вивчаючи анамнез життя та тривалість захворювання встановлено, що у середньому недуга тривала  $(19,2 \pm 2,1)$  року. Також виявляли наступні супутні захворювання: дискінезію жовчовивідних шляхів (7 осіб – 3,80 %), хронічний некалькульозний холецистит (24; 13,04 %), жовчнокам'яну хворобу (6; 3,21 %), кардіопатію (32; 17,39 %), гіпертонічну хворобу (41; 22,28 %), ангіопатію сітківки (16; 8,69 %), цукровий діабет (5; 2,71%), енцефалопатію I-II ступеня (11; 5,97 %), полінейропатію (3; 1,6 %).

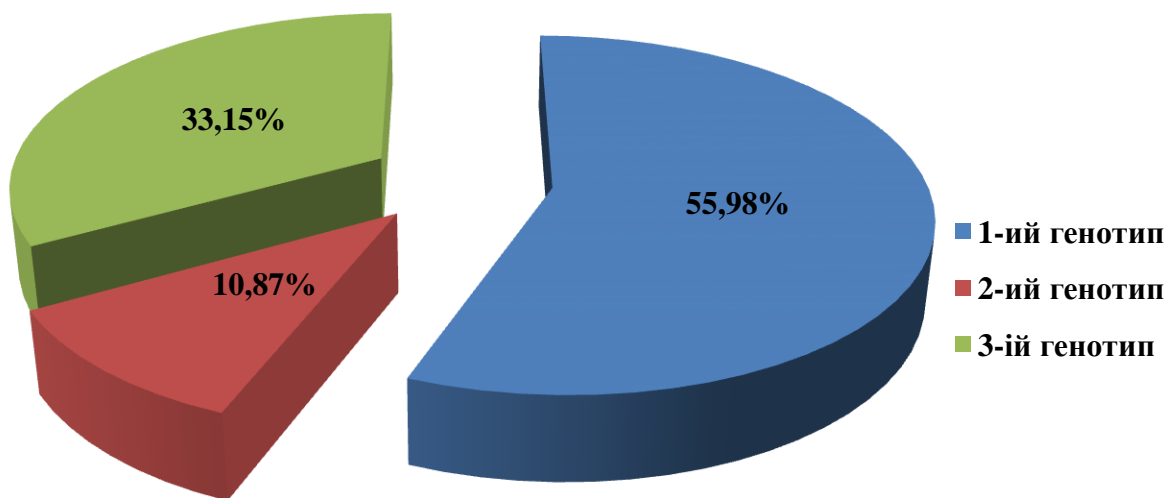
У всіх хворих стан при госпіталізації був середньої тяжкості. Тривалість перебування хворих на ХВГС у стаціонарі склала –  $(14,0 \pm 1,0)$  днів.

У більшості хворих була встановлена мінімальна активність процесу (66,85 %), тоді як помірна – спостерігалась у 2,5 разу, а виражена – у 11 раз рідше ( $\chi^2 = 105,408$ ,  $p < 0,005$ ) (рис. 3.3).



**Рис. 3.3** Розподіл хворих за активністю перебігу ХВГС

Серед усіх обстежених 1 генотип НСV зустрічався частіше за всі інші – у 103 пацієнтів ( $\chi^2 = 56,166$ ,  $p < 0,005$ ), 2 – у 20, 3 – у 61 (рис 3.4).



**Рис. 3.4** Розподіл хворих на ХВГС за генотипом збудника

У клінічній картині спостерігалися такі основні суб'єктивні ознаки: загальна слабкість – у 95,65 % хворих, біль та/або дискомфорт у правому підребер'ї – у 91,84 %, зниження апетиту – у 41,84 %, здуття живота – у 34,78 %, відчуття гіркоти у ротовій порожнині – у 22,84 %, свербіж шкіри – у 16,84 %, нудота – у 2,17 %, біль у суглобах – у 8,15 %.

Перед початком ПВТ, середні показники загального аналізу крові

були у межах норми: кількість лейкоцитів –  $(6,59 \pm 0,28) \times 10^9/л$ ; ШОЕ –  $(6,1 \pm 1,1)$  мм/год. У лейкоцитарній формулі співвідношення різних форм лейкоцитів: нейтропенії не відзначалося. Так, паличкоядерних нейтрофілів було  $(3,9 \pm 0,9)$  %, сегментоядерних –  $(54,0 \pm 1,7)$  %, еозинофілів нормальна кількість –  $(2,0 \pm 0,4)$  %, лімфоцитів –  $(31,1 \pm 0,8)$  %, моноцитів –  $(5,3 \pm 0,5)$  %. Середні показники червоної крові у хворих на ХВГС також були у межах норми: НВ –  $(128,0 \pm 1,6)$  г/л, еритроцити  $(3,2 \pm 0,39) \times 10^{12}/л$ . Середня кількість тромбоцитів була нормальною та складала –  $(179,0 \pm 4,4) \times 10^9/л$ .

З біохімічного аналізу крові відомо, що рівень загального білірубіну у середньому не перевищував нормальні показники  $(21,8 \pm 1,3)$  мкмоль/л, фракція прямого білірубіну складала  $(7,2 \pm 1,5)$  мкмоль/л. Активність АЛАТ –  $(62,0 \pm 2,9)$  Од/л у хворих з мінімальною активністю, що зустрічалась частіше,  $(198,0 \pm 3,5)$  Од/л – помірна активність та  $(430,0 \pm 12,8)$  Од/л при вираженій активності. Середні показники активності АсАТ –  $(61,0 \pm 3,1)$  Од/л при мінімальній активності,  $(178,0 \pm 11,4)$  Од/л – помірна активність та  $(493,0 \pm 21,7)$  Од/л при вираженій активності перебігу ХВГС. Активність ГГТ була підвищена –  $(99,8 \pm 8,9)$  Од/л, тоді як середній показник активності ЛФ –  $(103,0 \pm 8,6)$  Од/л не перевищував норму.

При ультразвуковому дослідженні печінки однорідна структура паренхіми печінки визначалась у 85,34 % пацієнтів. Підвищення ехогенності печінки спостерігалась у 83,72 % осіб.

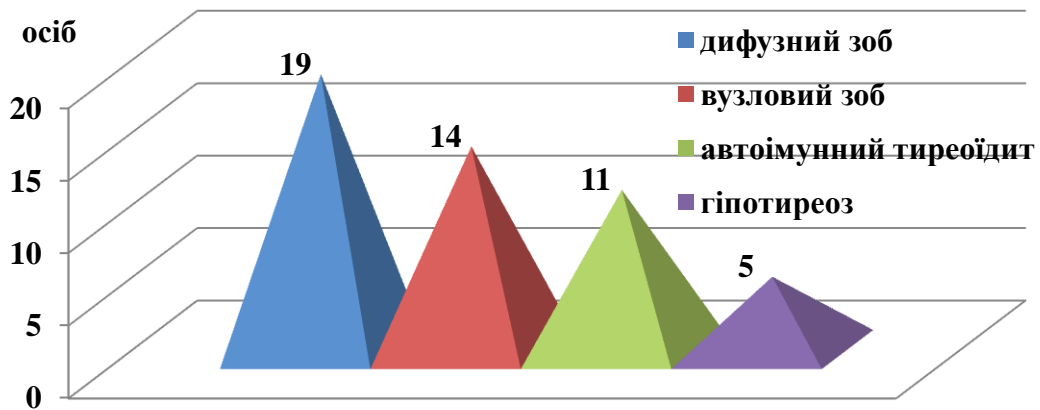
Таким чином, серед обстежених пацієнтів переважали чоловіки переважно від 30 до 50 років, інфіковані 1 генотипом HCV. Показники клінічного аналізу крові були у межах норми. У біохімічному аналізі – тенденція до підвищення ГГТ, переважали пацієнти з мінімальною активністю.

### **3.2 Характеристика хворих на ХВГС, асоційований з ураженням ЩЗ**

Було виокремлено хворих з патологією щитоподібної залози (43 особи, 23,36 %). Частіше виявляли дифузний зоб I-II ступеня (у 44,18 %

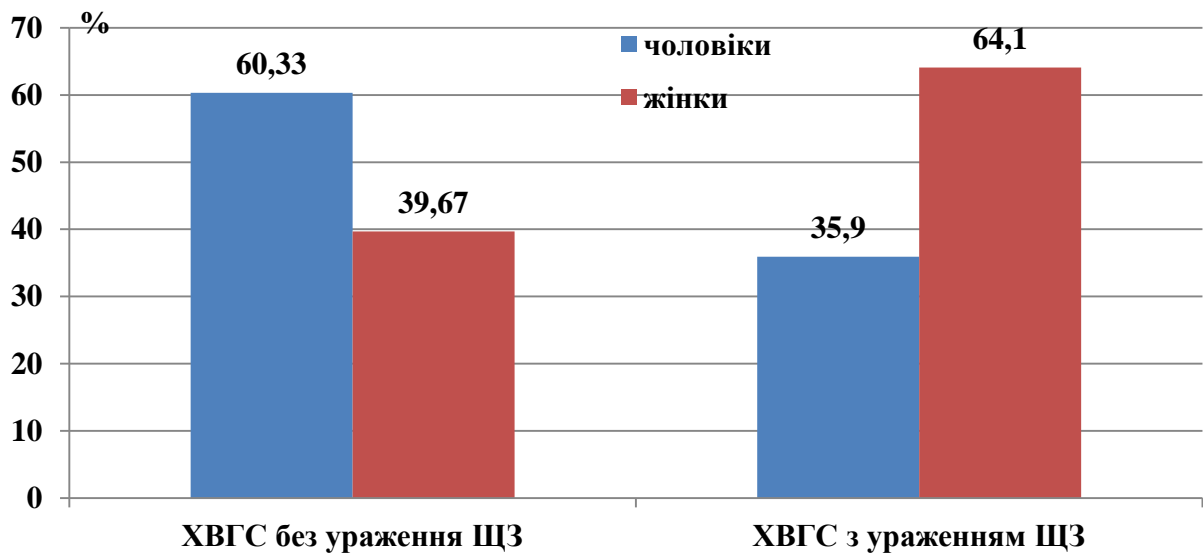


пацієнтів), рідше вузловий зоб (у 32,55 %), у 25,58 % – АІТ, найрідше гіпотиреоз– 11,62 % ( $\chi^2 = 8,387, p < 0,05$ ) (рис. 3.5).



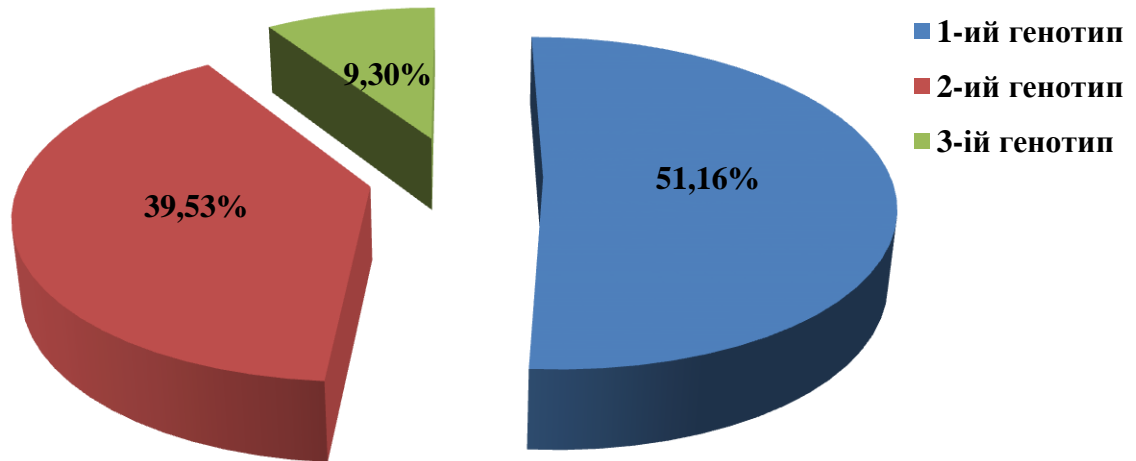
**Рис. 3.5** Розподіл хворих на ХВГС за характером патології ЩЗ

У даній групі переважали жінки (27 осіб), чоловіків було у 1,6 разу менше 16 ( $\chi^2 = 2,326, p > 0,05$ ) (рис 3.6).



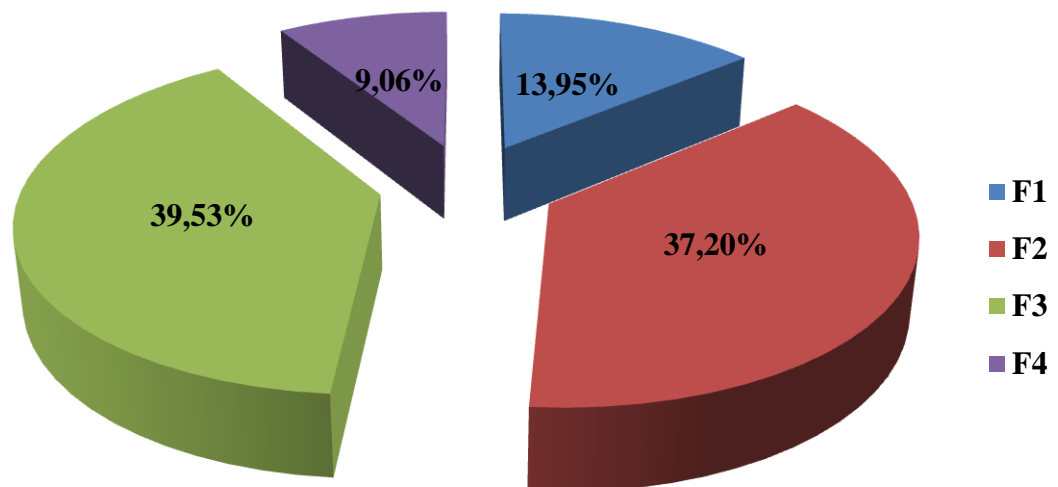
**Рис. 3.6** Розподіл пацієнтів з ХВГС та ураженням ЩЗ за статтю

Серед обстежених, як і у загальній популяції, переважали 1-й та 3-й генотипи HCV (22 та 17 особи відповідно), 2-й генотип виявлений у 4,25 разу рідше (4 особи) ( $\chi^2 = 12,05, p < 0,05$ ) (рис. 3.7).



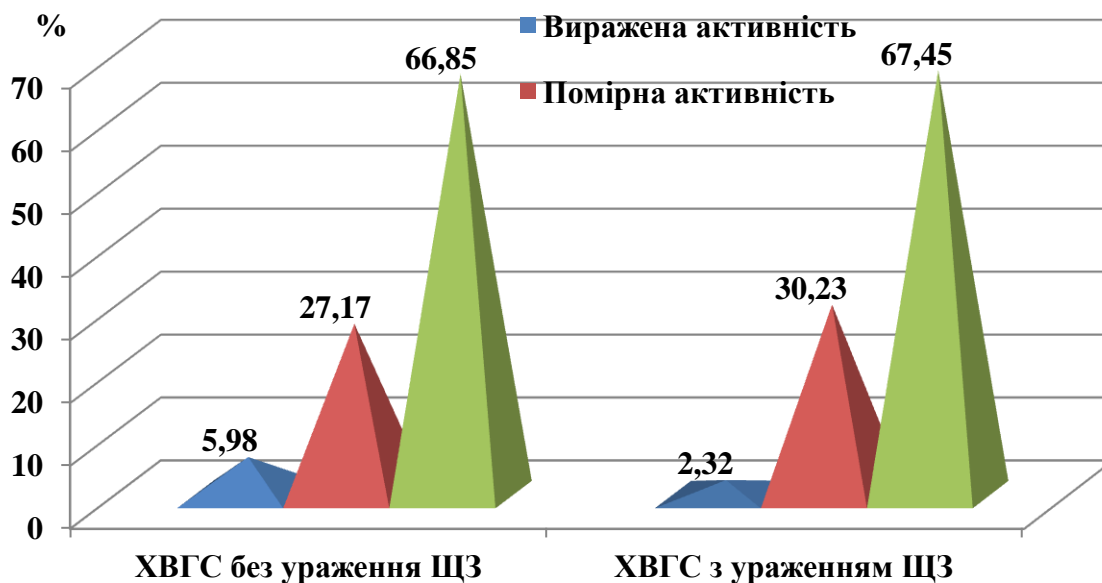
**Рис. 3.7** Розподіл пацієнтів з ХВГС та ураженням ЩЗ за генотипом збудника

Достовірно частіше діагностували F2 та F3 ступені фіброзу (у 16 та 17 хворих відповідно), рідше F1 та F4 (у 6 та 4, відповідно) ( $\chi^2 = 11,25$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 3.8).



**Рис. 3.8** Розподіл пацієнтів з ХВГС та ураженням ЩЗ за ступенем фіброзу

Виражена активність процесу спостерігалась – у 1 пацієнта, помірна – у 13, мінімальна – у 29 хворих ( $\chi^2 = 27,542$ ,  $p < 0,05$ ), що достовірно не відрізнявся у порівнянні з групою без ураження ЩЗ ( $T_{emp} > T_{кр}$ ,  $p > 0,05$ ) (рис. 3.9).

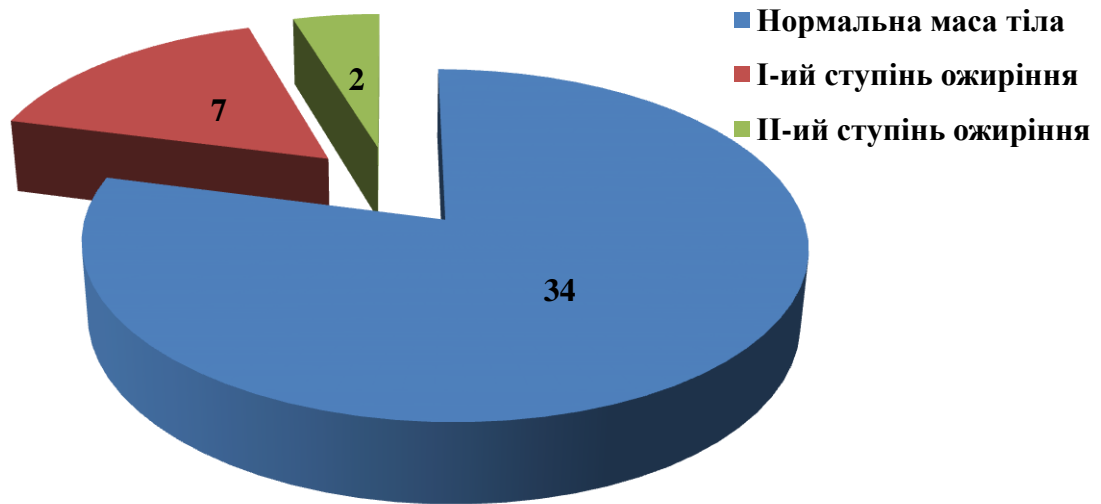


**Рис. 3.9** Розподіл пацієнтів з ХВГС та ураженням ЩЗ за активністю процесу

У групі з патологією ЩЗ тривалість захворювання склала  $(17,3 \pm 1,2)$  року, що достовірно не відрізнялась від пацієнтів без ураження ЩЗ ( $T_{\text{емп}} > T_{\text{кр}}$ ,  $p > 0,05$ ).

Усі хворі з ХВГС та ураженням ЩЗ отримували подвійну ПВТ: пегельовані інтерферони використовувались у 34 випадках (76,9%), а лінійні – у 9 (23,1%) ( $\chi^2 = 13,39$ ,  $p < 0,05$ ). Також усі пацієнти отримували гепатопротекторні препарати.

Проаналізувавши ІМТ, було виявлено, що нормальна маса тіла (ІМТ від 18,5 до 25) була у більшості хворих (79,07%), I ступінь ожиріння (ІМТ від 30 до 35) у 16,28%, II ступінь (ІМТ від 35,1 до 40) найрідше, у 4,65% ( $\chi^2 = 41,358$ ,  $p < 0,05$ ). Не було виявлено пацієнтів із недостатньою масою тіла (ІМТ менше 18), надмірною вагою (ІМТ від 25 до 30), та ожирінням III ступеня (ІМТ більше 40) (рис. 3.10).



**Рис. 3.10** Розподіл хворих на ХВГС з ураженням ЩЗ за ІМТ

Окрім патології ЩЗ виявляли наступні супутні захворювання: хронічний некалькульозний холецистит, кардіопатію, гіпертонічну хворобу, ангіопатію сітківки, рідше дискінезію жовчновивідних шляхів. Жовчнокам'яної хвороби, цукрового діабету, енцефалопатії, полінейропатії не було виявлено (таб. 3.1).

Таблиця 3.1

**Порівняння частоти виявлення супутньої патології у пацієнтів з ХВГС та у HCV-інфікованих з ураженням ЩЗ**

<b>Захворювання</b>	<b>ХВГС без патології ЩЗ(n=141) (абс./%)</b>	<b>ХВГС із патологією ЩЗ(n=43) (абс./%)</b>
<b>Дискінезія жовчновивідних шляхів</b>	7/3,80	2/4,65
<b>Хронічний некалькульозний холецистит</b>	24/13,04	14/32,55 *
<b>Жовчнокам'яна хвороба</b>	6/3,21	–
<b>Кардіопатія</b>	32/17,39	13/30,23 *
<b>Гіпертонічна хвороба</b>	41/22,28	9/20,93
<b>Ангіопатія сітківки</b>	16/8,69	8/18,60 *
<b>Цукровий діабет</b>	5/2,71	–
<b>Енцефалопатія</b>	11/5,97	–
<b>Полінейропатія</b>	3/1,6	–

*Примітка. \* - достовірна різниця розподілу;  $p < 0,05$ .*

У клінічній картині спостерігалися наступні суб'єктивні ознаки: загальна слабкість – у 39 осіб (90,69 %), біль та/або дискомфорт у правому підребер'ї – у 36 (83,7 %), зниження апетиту – у 15 (34,83 %), здуття живота – у 7 (16,27 %), відчуття гіркоти у ротовій порожнині – у 4 (9,43 %), нудота – у 2 (4,65 %), біль у суглобах – у 2 (4,65 %), що відповідає показникам групи пацієнтів без ураження ЩЗ ( $T_{емп} > T_{кр}$ ,  $p > 0,05$ ).

Об'єктивно розміри печінки за Курловим були збільшені у 37 хворих (86,03 %); іктеричність склер спостерігалось у 4 (9,8 %), що достовірно не відрізнялись від даних обстеження пацієнтів з ХВГС без ураження ЩЗ ( $T_{емп} > T_{кр}$ ,  $p > 0,05$ ).

Перед початком ПВТ, середні показники загального клінічного

аналізу крові: кількість лейкоцитів та співвідношення різних видів лейкоцитіву лейкоцитарній формулі залишались у межах норми. Середні показники червоної крові: гемоглобін –  $(134,41 \pm 2,8)$  г/л ( $p < 0,05$ ), еритроцити  $(4,48 \pm 0,9) \times 10^{12}/\text{л}$  були вище ( $p > 0,05$ ), ніж у групі без ураження ЦЗ. ШОЕ також була значно вище ( $11,58 \pm 2,1$  мм/год), ніж у попередній групі ( $p < 0,05$ ). Середня кількість тромбоцитів була нормальною і складала –  $(177,9 \pm 8,9) \times 10^9/\text{л}$  (таб. 3.2).

Таблиця 3.2

**Порівняння середніх показників загального клінічного аналізу крові у пацієнтів дослідних груп**

<b>Показник</b>	<b>ХВГС без ураження ЦЗ (n=141)</b>	<b>ХВГС із патологією ЦЗ (n=43)</b>
<b>Лейкоцити <math>\times 10^9/\text{л}</math></b>	6,59±0,28	5,32±0,58
<b>ШОЕ мм/год</b>	6,1±1,1	11,58±2,1 *
<b>Паличкоядерні нейтрофіли %</b>	3,9±0,9	2,75±1,1
<b>Сегментоядерні нейтрофіли %</b>	54,0±1,7	54,3±1,7
<b>Еозинофіли %</b>	2,0±0,4	1,75±0,6
<b>Лімфоцити %</b>	31,1±0,8	34,59±1,0
<b>Моноцити %</b>	5,3±0,5	6,03±0,9
<b>Гемоглобін г/л</b>	128,0±1,6	134,41±2,8
<b>Еритроцити <math>\times 10^{12}/\text{л}</math></b>	3,2±0,39	4,48±0,9 *
<b>Тромбоцити <math>\times 10^9/\text{л}</math></b>	179,0±8,4	177,9±8,9

*Примітка.* \* - достовірна різниця розподілу,  $G_{\text{емп}} < G_{\text{кр}}$ ,  $p < 0,05$ .

Концентрація загального білірубіну в середньому не виходила за межі норми –  $(16,32 \pm 3,1)$  мкмоль/л, фракція прямого білірубіну в середньому складала  $(4,93 \pm 2,1)$  мкмоль/л. У більшості пацієнтів виявляли мінімальний ступінь активності із середнім показником АлАТ менше, ніж

у загальній групі. Аналогічна тенденція прослідковується й для помірної та вираженої активності за АлАТ, та показників активності АсАТ, але різниця розподілу була статистично недостовірною. Вираженої активності перебігу ХВГС за показником АсАТ не було виявлено (таб. 3.3).

Таблиця 3.3

**Показники активності АлАТ та АсАТ при ХВГС**

Показник	ХВГС без ураження ЩЗ (n=141)			ХВГС з ураженням ЩЗ (n=43)		
	Мінімальна	Помірна	Виражена	Мінімальна	Помірна	Виражена
<b>АлАТ, Од/л</b>	62,0±2,9	198,0±3,5	430,0±12,8	50,42±1,8	182,9±6,2	412,0±1,6
<b>АсАТ, Од/л</b>	61,0±3,1	178,0±11,4	493,0±21,7	51,39±3,9	136,1±4,1	-

*Примітка.* \* - Достовірні зміни у хворих з ХВГС в порівнянні з ХВГС, що асоційований з ураженням ЩЗ,  $G_{eml} < G_{кр}$ ,  $p < 0,05$

Активність ГГТ – (41,5±9,8) Од/л була нижче, ніж у групі без ураження ЩЗ, тоді як середній показник активності ЛФ – (109,85±15,4) Од/л, достовірно не відрізнявся (таб. 3.4).

Таблиця 3.4

**Показники активності ЛФ та ГГТу пацієнтів дослідних груп**

Показник	ХВГС без ураження ЩЗ(n=141)	ХВГС із ураженням ЩЗ (n=43)
<b>ЛФ, Од/л</b>	103,0±8,6	109,85±15,4
<b>ГГТ, Од/л</b>	99,8±8,9	41,5±9,8*

*Примітка.* \* - Достовірні зміни у хворих з ХВГС в порівнянні з ХВГС, що асоційований з ураженням ЩЗ  $G_{eml} < G_{кр}$ ,  $p < 0,05$ .

Середні показники згортаємості крові не виходили за межі норми та достовірно не відрізнялися від таких у хворих на ХВГС без патології ЩЗ (таб. 3.5).

**Показники згортає мості крові у хворих на ХВГС із ураженням  
ЩЗ та без**

<b>Показник</b>	<b>ХВГС без ураження ЩЗ(n=141)</b>	<b>ХВГС із ураженням ЩЗ(n=43)</b>
<b>Рекальцифікація, сек</b>	114,2±3,5	110,0±5,9
<b>Толерантність плазми до гепарину, хв</b>	4,6±0,1	4,4±0,3
<b>Фібриноген, г/л</b>	2,6±0,2	2,8±0,5

Примітка. \* - Достовірні зміни у хворих з ХВГС в порівнянні з ХВГС, що асоційований з ураженням ЩЗ,  $G_{емп} < G_{кр}$ ,  $p < 0,05$ .

При ультразвуковому дослідженні печінки однорідна структура паренхіми печінки виявлена у 88,03 % хворих. Також підвищенна ехогенність печінки спостерігалась у 79,06 %, що статично не відрізнялись від загальної групи хворих на ХВГС ( $\chi^2 = 1,25$ ,  $p > 0,05$ ).

При ультразвуковому дослідженні ЩЗ встановлювали: збільшення розміріву 26 чоловік (60,46 %), неоднорідність структури у 19 (44,18 %), збільшену ехогенність у 2 (4,65 %), гіпоехогенність – у 16 (37,21 %), змінені ліматичні вузли не виявлялись, кісти ЩЗ – 3 (6,97 %), вузлові зміни - 14 (32,55 %), ущільнена капсула не визначалась.

У пацієнтів з АІГ домінувала неоднорідність структури та гіпоехогенні зміни ( $T_{емп} < T_{кр}$ ,  $p < 0,05$ ) (таб. 3.6).



## УЗД ознаки у хворих дослідних груп

Зміни	Дифузний	Вузловий	Гіпотиреоз(n=5)	АІТ(n=11)
	зоб (n=19) абс./%	зоб(n=14) абс./ %	абс./ %	абс./ %
<b>Збільшення розмірів ЩЗ</b>	19/100 *	4/ 28,57	2/ 40,00	4/ 36,36
<b>Неоднорідна структура</b>	2/10,52	14/ 100 *	1/ 20,00	8/ 72,72 *
<b>Кісти</b>	2/ 10,52	–	1/ 20,00	–
<b>Гіперехогенність</b>	–	2/ 14,28	–	–
<b>Гіпоехогенність</b>	2/ 10,52	4/ 28,57	3/ 60,00	7/ 63,63 *

Примітка. \* - Достовірні зміни у хворих з ХВГС в порівнянні з ХВГС, що асоційований з ураженням ЩЗ,  $T_{емп} < T_{кр}$ ,  $p < 0,05$ .

Розподіл за поліморфними варіантами гена IL28B rs12979860 (алель С зустрічалась у 67,28 %, Т – 32,72 %) та rs8099917 (превалювала алель Т – 62,64 %, G – 37,36 %), в обох випадках частіше зустрічались гетерозиготи, як і в загальній популяції ( $\chi^2 = 11,68$ ,  $p < 0,05$ ).

За весь період лікування показники Т3 та Т4 вільні фракції не виходили за межі норми у пацієнтів з дифузним та вузловим зобом, АІТ.

У групі хворих на ХВГС, асоційованого з гіпотиреозом, визначалось зниження рівня гормонів ЩЗ вільних фракцій Т3 та Т4, а також у 4 (80,00 %) підвищення рівня ТТГ (у 1 проводилася адекватна замісна терапія). У 1 пацієнта був виявлений АІТ, відповідно із підвищенням рівня АТТГ, АТПО на 1, 3 та 6 місяцях обстеження впродовж ПВТ, та позитивні ANA на 3-му місяці. Серед пацієнтів з гіпотиреозом без встановленого діагнозу АІТ також спостерігалось підвищення рівня АТТГ 851,7 МО/мл у 1-го, АТПО 49,4МО/мл на 1-му місяці ПВТ; на 3-му місяці лікування позитивні титри ANA у 2-ох, зберігалось підвищення АТТГ; на 6-му місяці

– позитивні ANA, AMA у 1-го, АТТГ 502,6 МО/мл. У хворого на гіпотиреоз із стійким підвищення рівня АТТГ вірусне навантаження сягало 2500000 копій/мл.

Із суб`активних ознак виявлялися загальна слабкість – 4 (80,00 %), біль та/або дискомфорт у правому підребер`ї – 7 (63,63 %), здуття живота – 1 (20,00 %), зниження апетиту – 4 (80,00 %), що спостерігалось частіше, ніж у інших групах ( $T_{\text{емп}} > T_{\text{кр}}$ ,  $p > 0,05$ ). Відчуття гіркоти у ротовій порожнині та біль у суглобах не відмічалися.

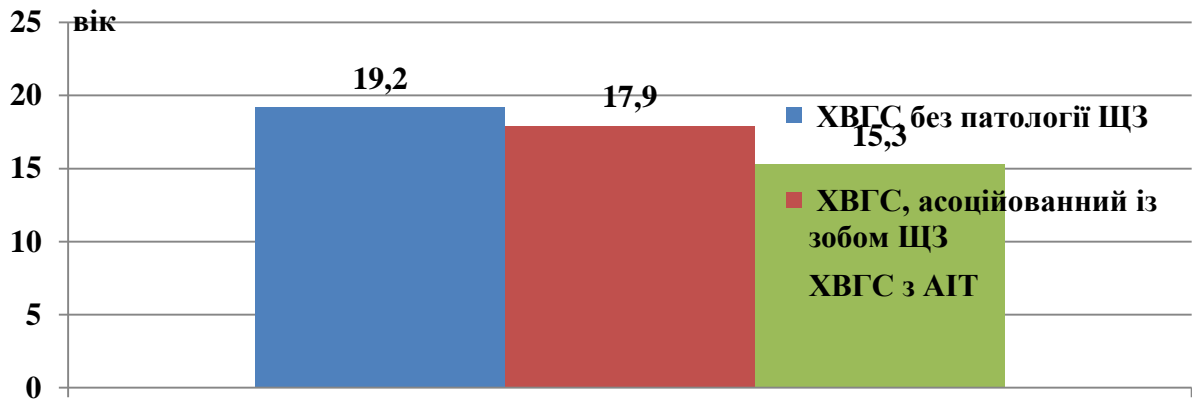
У загальних клінічних та біохімічних аналізах крові не виявлялось достовірної різниці у порівнянні з групою з ураженням ЩЗ.

У дослідних групах з дифузним зобом та вузловим зобом не було виявлено статистично значущих відмінностей у скаргах, клінічних та біохімічних аналізах крові.

Таким чином, у групі з ураженням ЩЗ переважали жінки, з 1 та 3 генотипами HCV. Серед тиреопатій найчастіше діагностувався дифузний зоб I-II ступеня. У хворих з ураженням ЩЗ визначалась тенденція до зниження показників ГГТ ( $p < 0,05$ ), підвищення ШОЕ ( $p < 0,05$ ) та кількості еритроцитів ( $p < 0,05$ ), частіше зустрічались кардіопатії ( $p < 0,05$ ), ангіопатії сітківки ( $p < 0,05$ ) та хронічний некалькульозний холецистит ( $p < 0,05$ ).

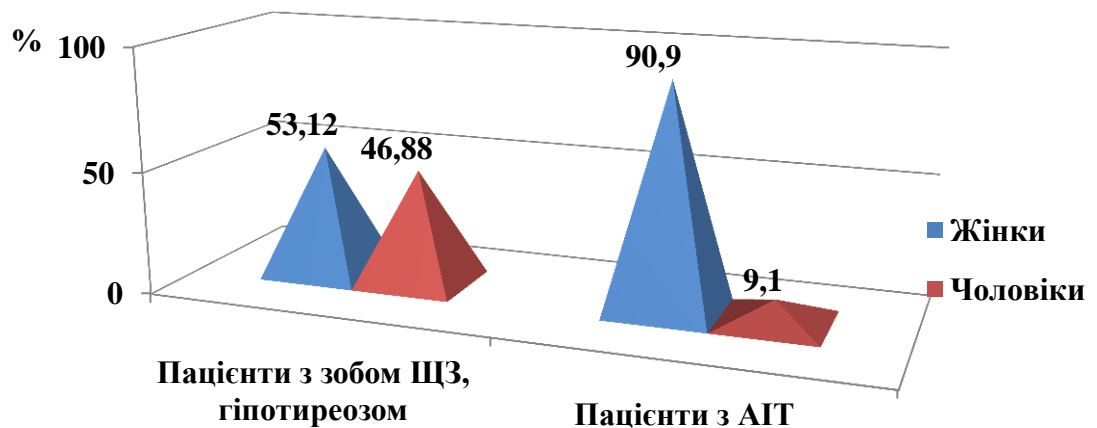
### **3.3 Характеристика хворих на ХВГС із АІТ, що дебютував при проведенні ПВТ**

В осіб з діагностованим АІТ тривалість захворювання була меншою у 1,25 разу, ніж у хворих на ХВГС без патології ЩЗ, та асоційованих з дифузним і токсичним зобом ( $p > 0,05$ ) (рис. 3.11).



**Рис. 3.11** Розподіл обстежених за тривалістю захворювання

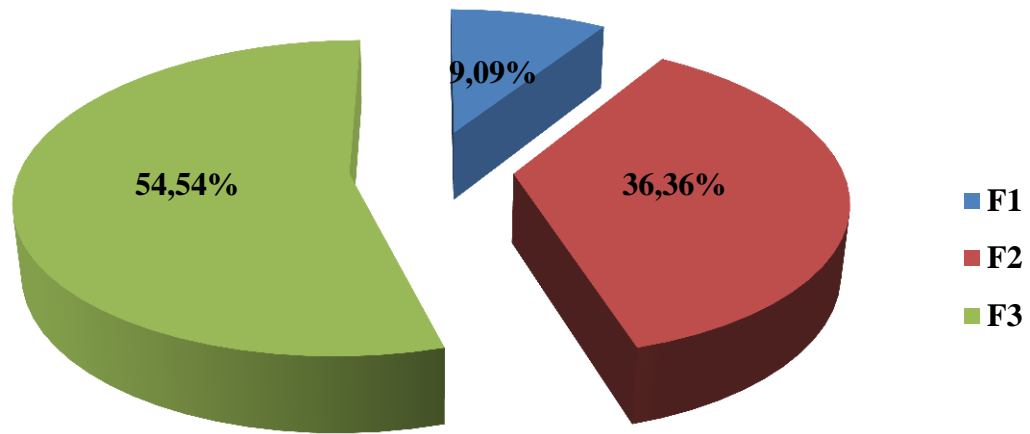
У даній групі також переважали жінки (10, 90,90 %). Якщо з групи пацієнтів із ураженням ЩЗ виокремити пацієнтів з АІТ, то можемо побачити, що таке переважання жінок відбувається, в основному, за рахунок хворих з автоімунними процесами ( $\chi^2 = 5,81$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 3.12).



**Рис. 3.12** Розподіл хворих за статтю

Серед пацієнтів з АІТ частіше зустрічався 1 генотип HCV - у 9 (81,81 %), 3 генотип – у 2 (18,19 %), 2 генотип не виявлявся ( $\chi^2 = 3,27$ ,  $p > 0,05$ ).

У більшості хворих встановлювався F3 ступінь фіброзу у 6 пацієнтів, рідше F2 – 4, F1 у одного. Хворих з F4 не було ( $\chi^2 = 3,27$ ,  $p > 0,05$ ) (рис. 3.13).



**Рис. 3.13** Розподіл хворих з ХВГС та АІТ за виразністю фіброзу

Помірна активність процесу спостерігалась у 3 пацієнтів (27,27 %), мінімальна – у 8 (72,73 %), вираженої не було ( $\chi^2 = 1,456, p > 0,05$ ).

У клінічній картині наступні суб'єктивні ознаки – загальна слабкість – 9 осіб (81,81 %), біль та/або дискомфорт у правому підребер'ї – 7 осіб (63,63 %), зниження апетиту – 4 осіб (36,36 %) – спостерігалися рідше, ніж у пацієнтів без ураження ЩЗ, проте значення не досягли достовірних відмінностей ( $p > 0,05$ ). Відчуття гіркоти у ротовій порожнині – 1 (9,09 %), біль у суглобах – 2 (18,18 %), здуття живота – 2 (18,18 %).

Об'єктивно розміри печінки за Курловим були збільшені у всіх хворих (по середньо-ключичній лінії розміру середньому становив  $(13,4 \pm 1,3)$  см). Іктеричність склер спостерігалось у 2 (18,18 %), що достовірно не відрізнялись від даних інших груп ( $T_{емп} > T_{кр}, p > 0,05$ ).

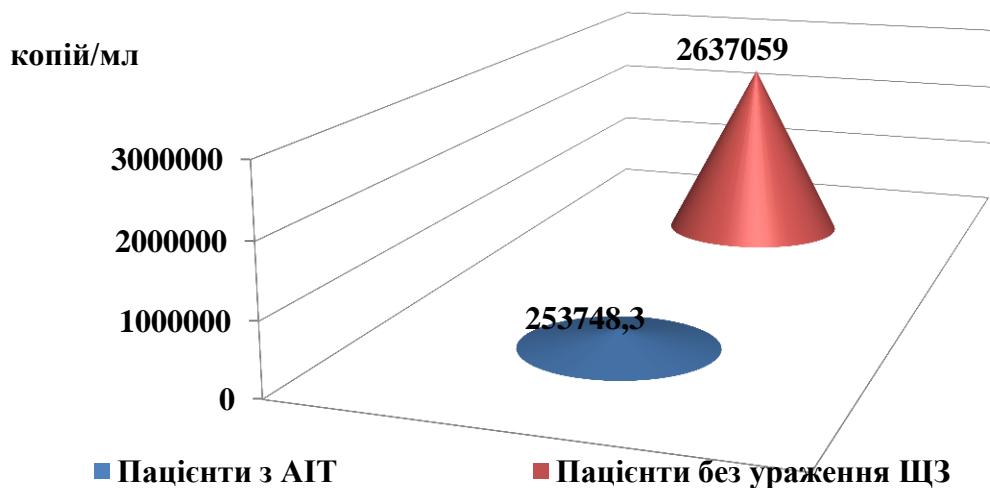
Перед початком ПВТ, середні показники загального клінічного аналізу крові: нормальна кількість лейкоцитів  $-(5,28 \pm 0,43) \times 10^9/л$ , ШОЕ  $-12,58 \pm 3,2$  мм/год незначно вище, ніж у групі з ураженням ЩЗ,  $p > 0,05$ . У лейкоцитарній формулі співвідношення різних видів лейкоцитів у межах норми: паличкоядерні нейтрофіли –  $(2,67 \pm 1,9)$  %, сегментоядерні нейтофіли –  $(54,14 \pm 1,7)$  %, еозинофіли –  $(1,69 \pm 0,2)$  %, лімфоцити –  $(34,85 \pm 1,6)$  %, моноцити –  $(5,09 \pm 0,6)$  %. Середні показники червоної крові також були в межах норми: гемоглобін –  $(133,15 \pm 3,1)$  г/л, еритроцити  $(4,46 \pm 0,4) \times 10^{12}/л$ . Середня кількість тромбоцитів –  $(172,02 \pm 7,3) \times$

$10^9$ /л, також достовірно не відрізнялась від загальної групи з ураженням ЩЗ ( $T_{\text{емп}} > T_{\text{кр}}$ ,  $p > 0,05$ ).

Концентрація загального білірубіну в середньому складала  $(16,44 \pm 3,5)$  мкмоль/л, фракція прямого білірубіну в середньому складала  $(5,23 \pm 1,5)$  мкмоль/л не виходили за межі норми. Активність АлАТ  $(60,72 \pm 3,1)$  Од/л у хворих з мінімальною активністю, помірна  $(125,34 \pm 4,8)$  Од/л та вираженої активності не спостерігалось. Середні показники активності АсАТ –  $(60,72 \pm 2,9)$  Од/л, зустрічалась лише мінімальна активність процесу. Статистично достовірної різниці між групами не було виявлено ( $T_{\text{емп}} > T_{\text{кр}}$ ,  $p > 0,05$ ).

Активність ГГТ –  $(41,68 \pm 7,1)$  Од/л, ЛФ –  $(108,22 \pm 15,4)$  Од/л, були у нормі та достовірно не відрізнялися відносно загальної групи із патологією ЩЗ ( $T_{\text{емп}} > T_{\text{кр}}$ ,  $p > 0,05$ ).

У всіх хворих із АІТ визначалось низьке вірусне навантаження  $(253748,3 \pm 305,4)$  копій/мл проти  $(2637059,0 \pm 394,3)$  копій/мл в осіб без нього, ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.14)

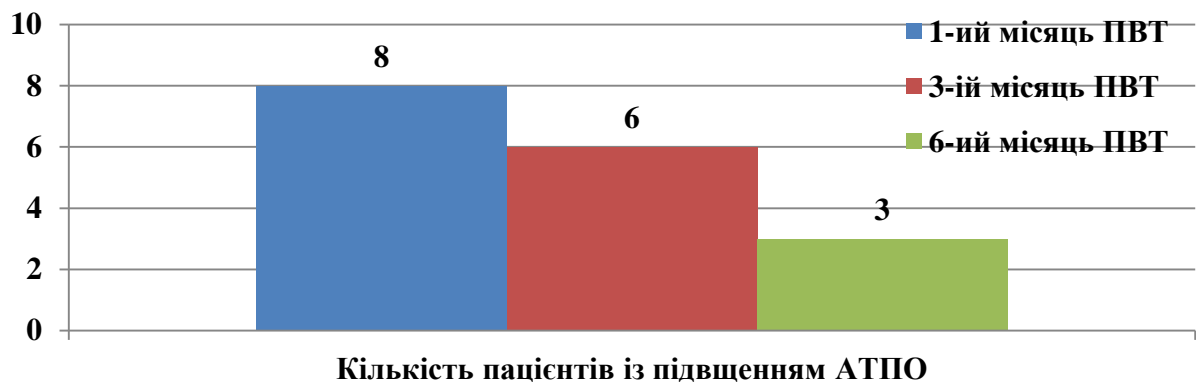


**Рис. 3.14** Розподіл хворих за вірусним навантаженням

Так, на першому місяці лікування підвищений рівень АТПО серед пацієнтів з АІТ визначався у 8 випадках, у яких середній рівень антитіл становив  $(312,4 \pm 42,1)$  МО/мл. У решти пацієнтів цей показник складав  $(19,3 \pm 4,1)$  МО/мл. На третьому місяці лікування збільшений рівень АТПО встановлено у 6 хворих –  $(334,5 \pm 58,6)$  МО/мл, у 5 пацієнтів у котрих цей

показник не виходив за межі норми ( $32,4 \pm 9,4$ ) МО/мл. На шостому місяці лікування підвищений рівень АТПО ( $390,2 \pm 60,8$ ) МО/мл встановлено у 3 осіб, у хворих з нормальними показниками ( $33,9 \pm 9,8$ ) МО/мл.

Таким чином, у пацієнтів з підвищенням АТПО відмічається незначне збільшення середнього рівня антитіл ( $p > 0,05$ ). Але достовірно відбувається зменшення хворих із збільшеним титром антитіл із збільшенням тривалості лікування ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.15).



**Рис. 3.15 Розподіл хворих з підвищеним рівнем АТПО у залежності від тривалості терапії**

На першому місяці лікування підвищений рівень АТТГ визначався лише у 3 пацієнтів, середній показник ( $206,3 \pm 60,9$ ) МО/мл, серед хворих з нормальним рівнем антитіл – ( $42,24 \pm 6,3$ ) МО/мл. На третьому місяці лікування збільшення рівня у 3 – ( $125,2 \pm 30,4$ ) МО/мл, середні у межах норми – ( $33,15 \pm 7,1$ ) МО/мл. На шостому місяці лікування підвищення АТТГ у 3 – ( $115,1 \pm 20,3$ ) МО/мл, у решти – ( $39,21 \pm 6,8$ ) МО/мл.

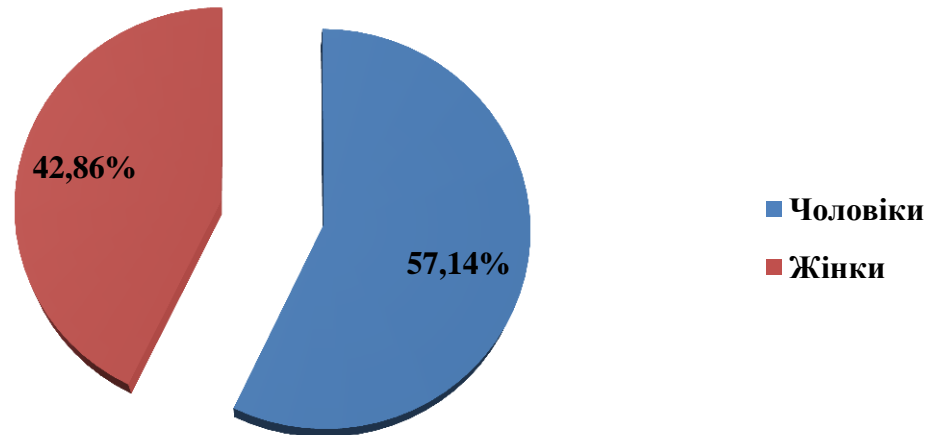
На першому місяці ПВТ показники ANA, AMA були у нормі, на третьому ANA позитивні у 3 та у AMA у 1, на шостому у 2 позитивні ANA. При цьому рівень гормонів щитоподібної залози (Т3 та Т4) увесь період спостереження залишався у нормі.

Таким чином, на початку лікування частіше виявляли підвищення рівня АТПО. Протягом противірусної терапії відбувалось зменшення кількості пацієнтів у яких були відхилення лабораторних показників.

### 3.4. Характеристика хворих на ХВГС з транзиторним підвищенням автоімунних антитіл

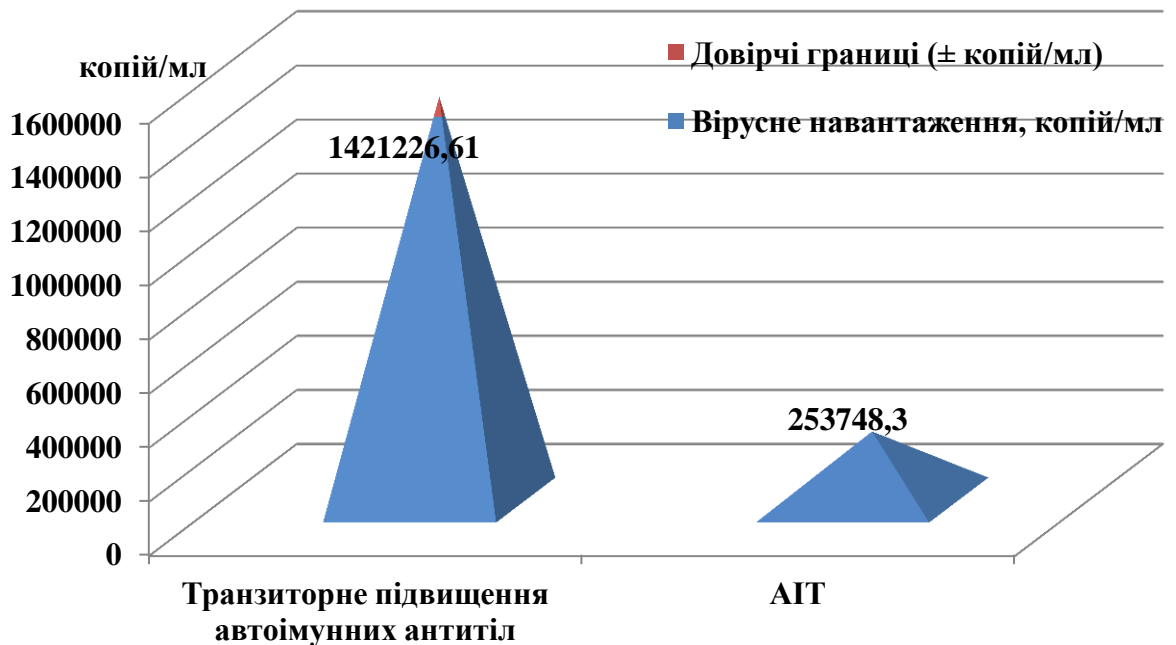
Серед досліджуваних також виявлялись пацієнти з ХВГС без встановленого діагнозу ураження ЩЗ, але з транзиторним підвищенням автоімунних антитіл. Дану групу складало 7 чоловік.

У групі також переважали чоловіки у 1,3 разу (рис. 3.16).



**Рис. 3.16** Розподіл хворих на ХВГС з транзиторним підвищенням автоімунних антитіл за статтю

1 генотип HCV зустрічався у 4 пацієнтів (57,14 %), 2 – у 1 (14,28%), 3- у 2 (28,57 %). Пегельовані інтерферони отримували 4 (57,14 %), та у 3 випадках – біоферон (28,57 %). Анамнестично середня тривалість захворювання складала  $(13,84 \pm 0,9)$  року, що менше, ніж у групі без уражень ЩЗ,  $p > 0,05$ . Частіше визначався F2 рівень фіброзу – 4 (57,14 %), рідше F1 – у 2 (28,57 %), у 1 (14,28%) – F3. Хворих з F4 не було. Вірусне навантаження в середньому сягало  $(1421226,61 \pm 70900)$  копій/мл, що значно більше, ніж у групі з АІТ ( $T_{емп} > T_{кр}$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 3.17).



**Рис. 3.17** Вірусне навантаження у хворих на ХВГС з транзиторним підвищенням автоімунних антитіл та з АІТ

Помірна активність процесу спостерігалась у 1 пацієнта (14,28%), мінімальна – у переважній більшості 6 (85,71 %), вираженої – не відмічалось.

Із результатів загального клінічного аналізу крові (усі показники у межах норми): кількість лейкоцитів  $-(5,27 \pm 0,31) \times 10^9/л$ , ШОЕ –  $(9,01 \pm 3,28)$  мм/год, менше, ніж у групі з ураженням ЦЗ ( $p > 0,05$ ). У лейкоцитарній формулі співвідношення різних видів лейкоцитів: паличкоядерні нейтрофіли –  $(3,12 \pm 0,42)$  %, сегментоядерні нейтрофіли –  $(54,42 \pm 1,42)$  %, еозинофіли –  $(1,48 \pm 0,28)$  %, лімфоцити –  $(33,86 \pm 1,8)$  %, моноцити –  $(6,08 \pm 1,6)$  %. Середні показники червоної крові також суттєво не відрізнялись від пацієнтів інших груп: гемоглобін –  $(138,03 \pm 4,85)$  г/л, еритроцити  $(4,58 \pm 0,6) \times 10^{12}/л$ . Середня кількість тромбоцитів –  $(193,03 \pm 5,3) \times 10^9/л$ , також достовірно не відрізнялась від загальної групи з ураженням ЦЗ.

Концентрація загального білірубіну в межах норми, у середньому нижче, ніж у групах без ураження ЦЗ –  $(15,99 \pm 1,5)$  мкмоль/л, фракція прямого білірубіну в середньому складала  $(2,35 \pm 0,8)$  мкмоль/л. Активність



АлАТ нижче, ніж у попередніх групах –  $(34,23 \pm 1,8)$  ОД/л у хворих з мінімальною активністю, помірна в одному випадку 123,4 ОД/л та вираженої активності не спостерігалось. Середні показники активності АсАТ –  $(34,41 \pm 1,42)$  ОД/л, зустрічалась лише мінімальна активність процесу ( $T_{\text{емп}} > T_{\text{кр}}$ ,  $p > 0,05$ ).

Активність ГГТ –  $(25,32 \pm 2,84)$  ОД/л, ЛФ –  $(89,73 \pm 14,57)$  ОД/л, менше відносно загальної групи із патологією ЩЗ та пацієнтів з АІТ ( $T_{\text{емп}} > T_{\text{кр}}$ ,  $p > 0,05$ ).

Так, на першому місяці лікування відзначався підвищений рівень АТТГ у 1,3 позитивних результати на АНА, 1 – АМА. На третьому місяці: 3 позитивних результати на АНА, у одного підвищення АТТГ. На шостому місяці: 1 позитивний АНА та АМА, у одного підвищення АТТГ до 445,8 МО/мл, та АТПО 122,7 МО/мл.

Рівень гормонів ЩЗ Т3 та Т4 вільні фракції та ТТГ залишались у межах норми.

Таким чином, у пацієнтів з транзиторним підвищенням АІ антитіл до тканин ЩЗ не зберігаються тенденції, характерні для АІТ.

## РОЗДІЛ ІV

### УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Для вивчення клініко-епідеміологічних особливостей ХВГС, асоційованих з ураженням ЩЗ, у дослідження було залучено 184 пацієнти, що проходили ПВТ з приводу ХВГС, на базі II інфекційного відділення та гепатоцентру Сумської обласної інфекційної клінічної лікарні ім. З. Й. Красовицького за 2008-2014 рр. Із них було виокремлено хворих з патологією щитоподібної залози (43 особи, 23,36 %). Найчастіше виявляли дифузний зоб I-II ступеня – 19 (44,18 %) пацієнтів, наступний за частотою був вузловий зоб – 14 (32,55 %), у 11 (25,58 %) – АІТ, у 5 (11,62 %) – гіпотиреоз. Гіпертиреозних змін не визначалося, що відповідає даним літератури [11]. Окрім групи з гіпотиреозом, рівні гормонів ЩЗ Т3 та Т4 не змінювались протягом ПВТ, що співпадає із загальною тенденцією превалювання субклінічних форм [24].

Якщо серед хворих на ХВГС переважали чоловіки ( $\chi^2=7,44, p<0,05$ ), то серед пацієнтів з наявною патологією ЩЗ навпаки переважали жінки, чоловіків було в 1,6 разу менше ( $\chi^2 = 8,387, p<0,05$ ). У групі з АІТ також переважали жінки у 10 раз ( $\chi^2 = 5,81, p<0,05$ ). Якщо з групи пацієнтів із ураженням ЩЗ виокремити пацієнтів з АІТ, то можемо побачити, що таке переважання жінок відбувається, в основному, за рахунок хворих з аутоімунними процесами (у хворих на ХВГС з ураженням ЩЗ, без АІТ, чоловіків 46,88 %, жінок 53,12 %). Дані спостереження відповідають дослідженням інших авторів [58].

Щодо тривалості захворювання та її зв'язку із розвитком патологічних змін у ЩЗ, то спостерігається тенденція до зменшення часу хвороби у пацієнтів з АІТ ( $15,3\pm 3,2$ ) та в цілому в групі з ураженням ЩЗ ( $17,3\pm 1,2$ ), відносно цільової групи з ХВГС ( $19,2\pm 2,1$ ), але статистично різниця не є достовірною ( $T_{\text{емп}} > T_{\text{кр}}, p > 0,05$ ).

Нами не було знайдено зв'язку між розвитком будь-яких уражень ЩЗ та алельними поліморфізмами гена IL28B. Розподіл пацієнтів різних

дослідних груп за генотипом вірусу співпадав із частотою зустрічі їх в загальній популяції. Так частіше виявляли хворих з 1 (51,16 %) та 3 генотипами (39,53 %), а з 2 – у 4,25 разу рідше (9,30 %) ( $\chi^2 = 12,05, p < 0,05$ ). Відсутність кореляції між генотипом вірусу та ушкодженням ЩЗ також описується деякими авторами [50].

Ми не виявили достовірної різниці у розподілі за активністю процесу та ступенем фіброзу. Так як всі пацієнти, що брали участь у дослідженні, мали середній ступінь тяжкості захворювання, то кореляції за даним критерієм не проводилось. У кожній групі достовірно частіше виявлялась мінімальна активність процесу ( $\chi^2 = 105,408, p < 0,05$ ), статистично достовірної різниці між групами не було ( $T_{емп} > T_{кр}, p > 0,05$ ).

Достовірних змін не було виявлено і при аналізі рівня фіброзу ( $T_{емп} > T_{кр}, p > 0,05$ ), так у групі із ураженням ЩЗ частіше виявляли F2 та F3 майже з однаковою частотою, F1 та F4 рідше ( $\chi^2 = 11,25, p < 0,05$ ), у групі з АІТ: частіше F3 та F2, рідше – F1. Хворих з F4 не було ( $\chi^2 = 3,27, p > 0,05$ ).

В обстежених з ураженням ЩЗ достовірно нижчі показники ГГТ, у порівнянні з пацієнтами без патології ЩЗ ( $T_{емп} < T_{кр}, p < 0,05$ ). Інших статистично значимих відмінностей у біохімічному аналізі крові не було знайдено. Також у клінічному аналізі крові достовірно вищі показники ШОЕ та кількості еритроцитів при порівнянні цих груп ( $T_{емп} < T_{кр}, p < 0,05$ ).

У пацієнтів з АІТ достовірно частіше на УЗД ЩЗ спостерігалось дифузне зниження ехогенності тиреоїдної тканини (63,63 %), та дифузно-неоднорідна структура (72,72 %) ( $T_{емп} < T_{кр}, p < 0,05$ ), що відповідає літературним даним [63]. Збільшення залози в об'ємі зустрічалось рідше (36,36%). Це протирічить рекомендованим критеріям УЗД діагностики АІТ [63].

У хворих із патологією ЩЗ достовірно частіше зустрічались наступні супутні захворювання: ангіопатія сітківки, кардіопатія, хронічний некалькульозний холецистит ( $p < 0,05$ ).

У клінічній картині ХВГС з ураженням ЩЗ– загальна слабкість, біль та/або дискомфорт у правому підребер'ї, зниження апетиту, здуття живота статистично не відрізнялись від таких показників у хворих без захворювань ЩЗ ( $p > 0,05$ ).

Пацієнти з ураженням ЩЗ частіше отримували пегельовані, ніж лінійні інтерферони ( $\chi^2 = 13,39$ ) за стандартними схемами. Достовірна різниця відсутня у порівнянні з групою пацієнтів лише з ХВГС ( $p > 0,05$ ). Отже, можемо зробити висновок про відсутність кореляції між цими показниками. У літературних джерелах немає одностайної думки, хоча більшість авторів вважають, що ПВТ лінійними інтерферонами збільшує ризик розвитку АІ захворювань у тому числі і АІТ [13].

У всіх хворих із АІТ визначалось низьке вірусне навантаження ( $253748,3 \pm 305,4$ ) копій/мл проти ( $2637059,0 \pm 394,3$ ) копій/мл в осіб із значним навантаженням, ( $T_{\text{емп}} < T_{\text{кр}}$ ,  $p < 0,05$ ), що підтверджується даними інших авторів [72, 58]. Але у хворих із транзиторним підвищенням АІ антитіл до тканин ЩЗ та у групі з гіпотиреозом без встановленого діагнозу АІТ, не зберігалась дана тенденція. Спостерігались випадки з високим вірусним навантаженням до 2500000 копій/мл, середній рівень складав ( $2024872,0 \pm 404,7$ ) копій/мл.

Найчастіше виявляли підвищення АТПО. Протягом противірусної терапії відбувалось зменшення кількості пацієнтів у яких були відхилення лабораторних показників, а середній рівень АТПО мав тенденцію до підвищення із терміном лікування ( $T_{\text{емп}} = 0,04$ ,  $p > 0,05$ ). Так, на першому місяці терапії у пацієнтів з АІТ підвищений рівень АТПО ( $312,4 \pm 42,1$ ) МО/мл визначався у 8 випадках, АТТГ ( $206,3 \pm 60,9$ ) МО/мл – у 3, при цьому показники АНА, АМА були у нормі. На третьому місяці лікування підвищений рівень АТПО ( $334,5 \pm 58,6$ ) МО/мл встановлено у 6 хворих, АТТГ ( $115,2 \pm 30,4$ ) МО/мл – у 3, у 2 – АНА та у 1 – АМА. На шостому місяці лікування підвищений рівень АТПО ( $390,2 \pm 60,8$ ) МО/мл встановлено у 3 осіб, АТТГ ( $105,1 \pm 20,3$ ) МО/мл – у 3.

У хворих з гіпотиреозом спостерігається підвищення рівня АІ антитіл до тканин ЩЗ. Зберігається тенденція до зменшення кількості хворих з відхиленням у показниках протягом ПВТ. Аналогічна ситуація у групі з транзиторним підвищенням АІ антитіл до ЩЗ. Варто відзначити, що поміж даних груп розподіл за статтю був більш рівномірним, та жінки не превалювали ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, ми отримали результати, що підтверджували дані авторів щодо переважного ураження ЩЗ на тлі ХВГС у осіб жіночої статі, розвитку АІТ у пацієнтів з низьким вірусним навантаженням. Однак, ми не виявили кореляції з використанням лінійних інтерферонів, рівнем фібротичних змін та активністю процесу.

## ВИСНОВКИ

У результаті проведених досліджень поглиблено та узагальнено уявлення про клінічні, епідеміологічні, патогенетичні особливості перебігу ХВГС, з ураженням ЩЗ. Проведено порівняння груп із ХВГС без ураження ЩЗ та з ХВГС, що поєднувався з патологією ЩЗ, на підставі вивчення перебігу основних клінічних проявів, направленості і взаємозв'язку гематологічних, імунологічних і гормональних показників.

1 За даними ВООЗ, ХВГС є однією з найбільш актуальних проблем інфекційної патології у зв'язку з поширенням, високою захворюваністю у різних вікових групах, несприятливими наслідками. Залишаються недостатньо висвітленими питання патогенезу позапечінкових проявів у тканинах ЩЗ. На сучасному етапі немає обґрунтованого пояснення розвитку автоімунних процесів у ЩЗ, що провокуються інтерферонотерапією.

2 Патологія ЩЗ є поширеним явищем на тлі ХВГС та зустрічається у кожного 4-го пацієнта інфікованого HCV. Серед тиреопатій найчастіше діагностувався дифузний зоб I-II ступеня (44,18 %,  $p < 0,05$ ) у осіб жіночої статі ( $p < 0,05$ ) при ХВГС спричиненому 1 та 3 генотипами ( $p < 0,05$ ).

3 Перебіг ХВГС при ураженні ЩЗ суттєво не відрізнявся від групи пацієнтів без тиреопатій. Серед суб'єктивних ознак превалювали скарги на загальну слабкість (90,69 %), біль та дискомфорт у правому підребер'ї (83,7 %), зниження апетиту – (34,83 %), здуття живота – (16,27 %). Також не було достовірної різниці показників рівня фіброзу, активності процесу та УЗД змін печінки. Проте у хворих з ураженням ЩЗ визначалось зниження показників ГГТ ( $p < 0,05$ ), підвищення ШОЕ ( $p < 0,05$ ) та кількості еритроцитів ( $p < 0,05$ ), частіше зустрічались кардіопатії ( $p < 0,05$ ), ангіопатії сітківки ( $p < 0,05$ ) та хронічний некалькульозний холецистит ( $p < 0,05$ ).

4 АІТ частіше діагностувався у жінок з низьким вірусним навантаженням ( $p < 0,05$ ), на тлі нормальних показників Т3 та Т4. Дана тенденція відсутня при транзиторному підвищенні рівня АІ антитіл до ЩЗ. У хворих на АІТ виявлось збільшення частоти неоднорідної структури (72,72 %) та гіпоехогенних змін (63,63 %) при ультразвуковому дослідженні органу ( $p < 0,05$ ). Виявлена тенденція до зниження кількості пацієнтів з високими титрами антитіл до ЩЗ залежно від тривалості ПВТ, а у хворих з транзиторним підвищенням АІ антитіл зберігалась тенденція до нормалізації показників із ходом ПВТ, але на відміну від АІТ рідше підвищувались показники АТПО.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1 З метою ранньої діагностики патології ЩЗ необхідно здійснювати дослідження на наявність автоімунних антитіл до тканини залози хворих на ХВГС, жіночої статі, спричинений 1 та 3 генотипом HCV з низьким вірусним навантаженням

2 Здійснювати визначення рівня АТПО як основного показника автоімунного ураження щитоподібної залози, так як він є найпоказовішим серед інших імунологічних маркерів.

3 При проведенні ПВТ рекомендовано проводити дослідження ЩЗ на першому місяці лікування, тому що у цей час частіше виявлялись імунологічні зміни що вказують на ураження залози.



### Список робіт, опублікованих за темою дослідження

1. Бороденко А. О. Клініко-імунологічні особливості ураження щитоподібної залози на тлі хронічного гепатиту С/ А. О. Бороденко, М. Д. Чемич // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти : матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і Пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини, м. Суми, 4–5 червня 2014 року. – Суми: Сумський державний університет, 2014. – С. 13-15.
2. Бороденко А. О. Клініко-імунологічні особливості ураження щитоподібної залози на тлі хронічного гепатиту С / А. О. Бороденко, М. Д. Чемич // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції інфекціоністів // Фармакотерапія і профілактика інфекційних та паразитарних хвороб. м. Харків.–Тернопіль. «Укрмедкнига», 2014 – С. 27-28.
3. Бороденко А. О. Клініко-імунологічні особливості перебігу хронічного вірусного гепатиту С, асоційованого з ураженням щитоподібної залози у північно-східному регіоні України/ А. О. Бороденко, М. Д. Чемич // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини, м. Суми, 16-18 квітня 2014 р. – Суми: Сумський державний університет, 2014. – С. 120.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Балаболкін А.Б. // Молекулярно-генетичні аспекти тиреоїдної патології /Проблеми ендокринології, 2005. – Т. 47, № 7. – С. 7-8.
2. Барштейн Ю.А. Ураження печінки з порушенням її бар'єрної дезінтоксикаційної функції як головний компонент патогенезу та клініки вірусних гепатитів / Ю.А. Барштейн, В. В. Кононенко, С. В. Федорченко// Інфекційні хвороби. – 2000. – № 1. – С. 56-60.
3. Болотських Л.А. Клініко-імунологічна характеристика хворих з аутоімунним тиреоїдитом / Л. А. Болотських, Т. П. Маркова. // В сб. праць «Сучасні проблеми алергології, клінічної імунології та імунофармакології». – М. 2008. – С. 334.
4. Вірусний гепатит С - «ласкавий вбивця» / Ігнатова Т.М. [і співавт.] // Російський гастроентерологічний журнал. – 2005. – № 1. – С. 4-6.
5. Диагностика аутоиммунного тиреоидита / А. М. Баррушев и соавт. // В сб. науч. трудов. — Чита. 2008. – С. 86-87.
6. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований/ Е. А. Трошина, Ф. М. Абдулхабирова, Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун – М., 2010. — С. 163-444.
7. Моргунова Т. Б. Цитокининдуцированное тиреопатии./Т. Б. Моргунова, Н. А. Решетник [електронний ресурс]// Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2011. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/tsitokinindutsirovannye-tireopatii>.
8. Національний інститут здоров'я (США), Гепатит С.: Консенсус // Вірусні гепатити: досягнення перспективи, 2011 – № 2. – С. 3-11.
9. Олександрович Г.А. Аутоімунний тиреоїдит - клінічні прояви та лікування / Г. А. Олександрович, М. М. Морозова, Е. Ф. Янакова // Актуальні питання клінічної медицини // В сб. науч. праць. – Ставрополь. 2004. – 4.1. – С. 81-82.

10. Патологические изменения в печени у лиц призывного возраста — носителей вирусов гепатита В и С: автореф. дис. к.м.н.М. И. Балаболкин, Д. Ж. Теппермен, Х. Ж. Теппермен // СПб, 2007. — 38 с.
11. Патофизиология органів травлення: переклад з англ / Cassani F. Nishiova M., Femandez - Soto L. //М.; СПб; біном; Невський діалект, 2007. — 287 с.
12. Печінка і гормони /Маркова А.С.[і співавт.]// Іжевськ, 2006. — С. 112.
13. Подимова С.Д. Основні показники тиреоїдного статусу у хворих з хронічними захворюваннями печінки / С. Д. Подимова, І. М. Уланова, Т. Д. Большакова// Рос.журнал гастроентерології, гепатології, колопроктології, 2009. — Т. 7, № 3. — С. 107-110.
14. Тепперман Е.А. Синдром эутиреоидной патологии / М. И. Балаболкин, Д. Ж. Теппермен, Х. Ж. Теппермен // Проблемы эндокринологии, 2007. — Т. 47, № 6. — С. 34-36.
15. Эндокринология.учеб. пособие / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. Ф. Фадеев// М. Наука,2007 — с. 87-90.
16. A meta-analysis of patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha to determine the risk of autoimmune thyroiditis/ L. J. de Oliveira Andrade, A. D. [et al.]// Acta Gastroenterologica Latinoamericana, 2011 — vol. 41, pp. 104–110.
17. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem/ J. T. Blackard, M. T. Shata, N. J. Shire, K. E. Sherman. — Hepatology, 2008 — 321– 47(1).
18. Alex Stagnaro-Green. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum/ Alex Stagnaro-Green. //Clin Thyroidol, 2013— vol.25:16–17.
19. Autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: pitfalls for the diagnosis of rheumatic diseases/ C. Palazzi, D. Buskila, S. D'Angelo, E. D'Amico// Autoimmunity Reviews, 2012 —vol. 11, pp. 659–663.
20. Autoimmune endocrine disease induced by recombinant interferon-alpha therapy for chronic active type C hepatitis./ A. Imagawa, T. Itoh, T. Hanafusa,

- Y. Oda, [et al.]//J Clin Endocrinol Metab.2005 – vol. 80(3):922–926.
21. Basic concepts and clinical correlations / J. H. Oppenheimer, M. E. Fistallin, L. G. Degroot // Molecular endocrinology, New York, 2005. — P. 249-268.
22. Buhler S. New targets for antiviral therapy of chronic hepatitis C/ S. Buhler, R. Bartenschlager // Liver Int 2012– 32(Suppl.): 9–16.
23. Chronic HCV infection: epidemiological and clinical relevance/ S. Zaltron ,A. Spinetti, L. Biasi, C. Baiguera// BMC Infect Dis. 2012 – 12 Suppl 2:S2.
24. Custro N. Frequency and significance of antibodies to P 450 2 D6 protein in Japanese patients with chronic hepatitis C/ N. Custro // J. Hepatol. 2007 –Vol. 26, № 2. – P. 992-1000.
25. Development of thyroid diseases in the treatment of chronic hepatitis C with  $\alpha$  interferon may be a good prognosticator in achieving a sustained virological response: A metaanalysis/ H. A. Trans, G. E. Reeves, R. A.Gibson , J. R. Attia // J Gastroenterol Hepatol, 2009 – Vol. 24: 1163–1168.
26. El-Shabrawi MH. Burden of pediatric hepatitis C/El-Shabrawi MH1, N. M. Kamal // World J Gastroenterol. 2013 Nov 28 – Volume 19(44):7880-8.
27. Esteban JI. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe/ J. I. Esteban,S. Sauleda, J.Quer // J Hepatol. 2008– Volume 48:148–162.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis C virus infection. –J Hepatol, 2011 Vol.55: 245–64.
29. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2011 – Volume 55:245–264.
30. Fine-tuning translation kinetics selection as the driving force of codon usage bias in the hepatitis a virus capsid/ L. Aragonès, S. Guix, E. Ribes, [et al.]// PLoS Pathog, 2011 – 6(3):13.
31. Frequency of Thyroid Dysfunctions during Interferon Alpha Treatment of

Single and Combination Therapy in Hepatitis C Virus-Infected Patients: A Systematic Review Based Analysis/ Nair Kesavachandran, F. Haamann, A. Nienhaus// PLoS ONE – 2013 – Vol. 8(2): 55.

32. Friedrich-Rust M. Current therapy for hepatitis C/ M. Friedrich-Rust, .Zeuzem, C. Sarrazin // Int J Colorectal Dis. 2007 – Vol.22:341–349.

33. Genotyping hepatitis C virus from hemodialysis patients in Central Brazil by line probe assay and sequence analysis/ M.P. Espírito-Santo, M.A.S. Carneiro, N.R.S. Reis // Braz J Med Biol Res, April 2007 – Volume 40(4) –545-550.

34. H. A. Tran. The spectrum of autoimmune thyroid disease in the short to medium term following interferon-therapy for chronic hepatitis C/ H. A. Tran, G. E. M. Reeves// International Journal of Endocrinology, 2009, - [електроннийресурс]// Article ID 241786, 5 pages.

35. Hadziyannis SJ // Патофізіологія залоз внутрішньої секреції. - Прага; Авіценум, 2009. – 493.

36. HCV E2 protein binds directly to thyroid cells and induces IL-8 production: a new mechanism for HCV induced thyroid autoimmunity / N. Akeno, J. T. Blackard, Y. J. Tomer // Autoimmun, 2008 Dec – 43-45.

37. HCV-related autoimmune disorders in HCV chronic infection/ S. M. Ferrari, P. Fallahi, C. Mancusi [et al.]// La Clinica Terapeutica, 2013 – vol. 164, pp. 305–312.

38. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C/ H. Fontaine, B. Nalpas, B. Poulet, F. CarnotF// Hum Pathol, 2006 – vol. 32. (9): 904-9.

39. Hepatitis c virus and type 1 diabetes/ P. Fallahi, A. di Domenicantonio, V. Mazzi [et al.]// Clinica Terapeutica, 2013 – vol. 164, 437–444.

40. Hepatitis C virus infection and type 2 diabetes/ P. Fallahi, S. M. Ferrari, M. Colaci [et al.]// La Clinica Terapeutica, 2013 – vol. 164, 393–404.

41. Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implications for pathogenesis of hepatitis C virus and thyroiditis/ J. T. Blackard, L. Kong, A. K.

- Huber, and Y. Tomer// *Thyroid*, 2013 – vol. 23, 863–870.
42. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C/ González-Peralta RP, Langham MR, Andres JM, Mohan P// *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009– 48:630–635.
43. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy// A. Tran, J. F. Quaranta, S. Benzaken [et al.] – *Hepatology*, 2012 – Vol.18 – P. 253-257.
44. Iannuzzella F. Management of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia/ Iannuzzella F, Vaglio A, Garini G. – *Am J Med*, 2010– Vol.123:400–8.
45. Immune responses in hepatitis C virus infection / P. Sheridan, M. J. Huang, Y. F. Liaw // *J. Hepatology*, 2006—Vol. 24, suppl // 2. – P. 20-25.
46. Khattab MA. Hepatitis C virus as a multifaceted disease: a simple and updated approach for extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection/ M. A. Khattab, M. Elsa, S. M. Alavian // Review article. *Hepatology Mon*, 2010– 10:258–69.
47. Ladep NG. Problem of hepatocellular carcinoma in West Africa/ N. G. Ladep, O. A. Lesi, P. Mark//*World Hepatology*. 2014 Nov 27 – Volume 6(11):783-792.
48. Meta-analysis: the outcome of anti-viral therapy in HCV genotype 2 and genotype 3 infected patients with chronic hepatitis/ A. Andriulli, A. Mangia, A. Iacobellis [et al.] – *Aliment Pharmacol Ther*, 2008 –Vol. 28: 397– 404.
49. Mixed cryoglobulinemia and thyroid autoimmune disorders/ P. Fallahi, S. M. Ferrari, D. Giuggioli [et al.]// *Clinica Terapeutica*, 2013 – vol. 164, pp. 337–341.
50. Monzani F. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy/ F. Monzani, N. Caraccio, A. Dardano, E. Ferrannini // *Clin Exp Med*.2004 – vol. 3(4):199–210.
51. Mohd Hanafiah K. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence / Mohd Hanafiah //

Hepatology. 2013 –Vol. 57(4):1333-42.

52. Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial / I. M. Jacobson, R. S. Brown, B. Freilich [et al.]// Hepatology, 2007– vol. 46: 971–81.

53. Prevalence of HCV antibodies in autoimmune thyroid disease/ P. Testa, V. Castaldi, G. F. Fant, [et al.]// Eur Rev Med Pharmacol, 2006 – Sci 10: 183–186.

54. Prummel MF. Interferon-alpha and autoimmune thyroid disease./ M. Prummel, P. Laurberg // Thyroid. 2003 – vol. 13(6):547–551.

55. Pubmed Health. Cryoglobulinaemia. [электронный ресурс] Created January 24 2011. Режим доступа:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001567>.

56. Rosenberg PM. Therapy with nucleoside analogues for hepatitis B virus infection/P. M. Rosenberg, J. L Dienstag // Clinics in Liver Disease 2006 – Volume 3 – 349-361.

57. S. Netesov. Results. Pathogenesis of Infectious Disease – Springer Science, Business Media, 2007 – 0012-4966.

58. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)/ J. G. Hollowell, N. W. Staehling, W. D. Flanders [et al.]// J Clin Endocrinol Metab. 2002 – vol. 87(2):489–499.

59. Shepard CW. Global epidemiology of hepatitis C virus infection/ C. W. Shepard, L. Finelli, M. J. Alter// Lancet Infect Dis. 2005– Volume 5:558–567.

60. Sofosbuvir Combination Cuts Cirrhotic Hepatitis C. Medscape Medical News, 2014 – [электронне видання] – Режим доступу <http://www.medscape.com/viewarticle/834869>.

61. T-cell response to structural and non structural hepatitis C virus antigens in persistent and self-limited hepatitis C virus infection / G. V. Alla [et al.]// Hepatology, 2004. – Vol. 19, № 2. – P. 289-295.

62. Temporal relationship between the appearance of thyroid autoantibodies and development of destructive thyroiditis in patients undergoing treatment with

two different type-1 interferons for HCV-related chronic hepatitis: a prospective study/ G. Mazziotti, F. Sorvillo, G. Stornaiuolo [et al.] // *J Endocrinol Invest.* 2006 – vol/ 25(7):624–630.

63. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis / M. Bongiovanni [et al] // *Acta Cytol.* 2012 – vol. 56:333-9.

64. The Bethesda Thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution/ M. Theoharis [et al.]// *Thyroid.* 2009 – vol.19(11): 1215-23.

65. The clinical and physiological spectrum of interferon-alpha induced thyroiditis: Toward a new classification/ J. C. Mandac, S. Chaudhry, K. E. Sherman, and Y. Tomer// *Hepatology*, 2006 – vol. 43, pp. 661–672.

66. The role of hepatitis C virus specific cytotoxic T-lymphocytes in chronic hepatitis C /M. Ameromori, L. Fernandez - Soto [et al] // *J. Immunol*, 2008. – Vol. 158. № 3. – P. 1473 -1481.

67. Thyroid function and anti-thyroid antibodies in MS patients screened for interferon treatment. A multicenter study L. Durelli, A. Oggero, E. Isoardo. // *J. Clin-Endocrinol. Metab* 2001 –V86(8). P3525-3532.

68. Thyroid function and changes in ultrasound morphology during antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C/ M. Friedrich-Rust, J. Theobald, S. Zeuzem, and J. Bojunga, // *Journal of Viral Hepatitis*, 2009 – vol. 16, pp. 168-177.

69. Thyroid function and changes in ultrasound morphology during antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C/ M. Friedrich-Rust, J. Theobald, S. Zeuzem, and J. Bojunga, // *Journal of Viral Hepatitis*, 2009 – vol. 16, pp. 168–177.

70. Tomer Y. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction/ Y. Tomer, N. Blackard, J. T. Akeno // *Endocrinol Metab Clin North Am.*, 2007 – vol. 36(4):1051–1066.

71. Tosone G/ Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers/ G. Tosone, A. E. Maraolo, S. Mascolo, // *World J Hepatol.* 2014 Aug



27 – Volume 6(8):538-48.

72. Wong V. Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis / V. Wong, D. X. Fu, J. George, N. W. Cheung // Clin Endocrinol (Oxf),2002 – vol. 56(6):793–798.

73. Zignego AL. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: an overview/ A. L. Zignego, C. Giannini, C. Ferri // World J Gastroenterol, 2007 – Vol. 13:2467–78.