

10-1-2018

## ENDOCRINE DISEASES FOUND IN HEPATITIS C AS EXTRA HEPATIC MANIFESTATIONS

Sh. R. Bakieva

*Tashkent Institute of postgraduate medical education, Tashkent, 100007, Uzbekistan, rio-tma@mail.ru*

Follow this and additional works at: <https://uzjournals.edu.uz/tma>

---

### Recommended Citation

Bakieva, Sh. R. (2018) "ENDOCRINE DISEASES FOUND IN HEPATITIS C AS EXTRA HEPATIC MANIFESTATIONS,"  
*Central Asian Journal of Medicine*: Vol. 2018 : Iss. 3 , Article 5.  
Available at: <https://uzjournals.edu.uz/tma/vol2018/iss3/5>

This Article is brought to you for free and open access by 2030 Uzbekistan Research Online. It has been accepted for inclusion in Central Asian Journal of Medicine by an authorized editor of 2030 Uzbekistan Research Online. For more information, please contact [brownman91@mail.ru](mailto:brownman91@mail.ru).

УДК: 616.36:616.441-072:616.379-07

Title of the article in the Uzbek language:

**СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ С ДА  
ЖИГАРДАН ТАШҚАРИ БЕЛГИЛАР  
СИФАТИДА УЧРАЙДИГАН ЭНДОКРИН  
КАСАЛЛИКЛАР**

Title of the article in Russian language:

**ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ,  
ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ПРИ ВИРУСНОМ  
ГЕПАТИТЕ С, КАК ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ  
ПРОЯВЛЕНИЯ**

**ENDOCRINE DISEASES FOUND IN HEPATITIS C  
AS EXTRA HEPATIC MANIFESTATIONS**

**Bakieva Sh. R.<sup>2</sup>, Rakhimova V.Sh.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Research Institute of Virology,<sup>2</sup>Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education**Maqola to'g'risida ma'lumot**

**Qabul qilindi: 2018 y, iyul**  
**Chop etildi: 2018 y, sentyabr**  
**Калим сўзлар:** сурункали гепатит С, цитопатик таъсир, иммун тизимнинг зарарланиши, аутоиммун генези, аутоантитела, жигардан ташқари, эндокрин касалликлар, қанд касали, тиреоглобулин, гипотиреоз.

**АННОТАЦИЯ**

Сурункали гепатит – бу 6 ойдан ошқ вақт давом этувчи жигарнинг яллигланишидир. Сурункали гепатитнинг ривожланишига кўпроқ В ва С вируслари, аутоиммун ҳолатлар ва дори таъсирида келиб чиққан гепатитлар сабаб бўлади. Кўпчилик беморларнинг анамнезида ўткир вирусли гепатит аниқланмайди, касалликнинг бошланғич белгиси бўлиб беморда белгисиз ҳолатда зардобдаги аминотрансферазанинг ошиши ҳисобланади. Касалликнинг ўткир кечишининг асорати бу – сурункали гепатит, цирроз, бирламчи жигар саратони ҳисобланади. Ҳозирги кунда муаммонинг долзарблигини сурункали гепатит С нинг жигардан ташқари турли кўринишлари ассоциацияси ўзига олади. гепатит С да учрайдиган тизимли зарарланиш ва патологик жараёнга бир қанча органларнинг қўшилиши вирус сифатларининг ранг-баранглигини кўрсатиб, бу эса касалликни ўз вақтида аниқланиши ва даволанишига қийинчилик туғдиради.

**Информация о статье**

**Принят: июль 2018 г.**  
**Опубликовано: сентябрь 2018 г.**  
**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, цитопатический эффект, иммуноо-посредованное повреждение, аутоиммунный генез, аутоантитела, внепеченочные проявления, эндокринные болезни, сахарный диабет, тирео-глобулин, гипотиреоз.

**АННОТАЦИЯ**

Хронический гепатит – это воспаление печени, продолжающееся более 6 месяцев, наиболее частой причиной которого являются вирусы В и С, аутоиммунный и лекарственный гепатит. У многих пациентов первым признаком заболевания становится бессимптомное повышение уровня сывороточных аминотрансфераз. Последствиями перенесенного остроого заболевания могут быть хронический гепатит, цирроз и первичный рак печени. В настоящее время актуальность приобретает ассоциация хронического гепатита С с различными внепеченочными проявлениями. Системность поражения, наблюдаемая при хроническом гепатите С, отражает генерализованный характер инфекции с вовлечением в

*патологический процесс многих органов и тканей, что затрудняет своевременную диагностику и лечение заболевания.*

#### Article info

**Adopted: January 2018**

**Published: July 2018**

**Key words:** *chronic viral hepatitis C, cytopathic effect, immune-mediated damage, autoimmune genesis, autoanti-bodies, extrahepatic manifestations, endocrine diseases, diabetes mellitus, thyreoglobulin, hypothyroidism.*

#### ABSTRACT

*Chronic hepatitis – is inflammation of the liver, which continues more than 6 months and the most frequent causes of chronic hepatitis are – hepatitis B and C viruses, autoimmune and drug hepatitis. In many patients, an asymptomatic increase in serum aminotransferase levels becomes the first sign of the disease. The consequences of acute illness can be chronic hepatitis, cirrhosis and primary liver cancer. Currently, the association of chronic hepatitis C with various extrahepatic manifestations is becoming topical. The systemic nature of the lesion observed in chronic hepatitis C reflects the generalized nature of the infection with the involvement of many organs and tissues in the pathological process, which makes it difficult to timely diagnose and treat the disease.*

Вирусный гепатит С (ВГС) встречается во всем мире. Наиболее высокая заболеваемость отмечается среди населения региона Восточного Средиземноморья, а также других стран Европы. По данным ВОЗ, показатели распространенности этого заболевания составляют соответственно 2,3 и 1,5% [20]. Встречаемость ВГС в других регионах варьирует от 0,5 до 1,0%. Вирус гепатита С имеет многочисленные штаммы (или генотипы), распределение которых зависит от региона [20]. В настоящее время ВГС чаще встречается среди лиц молодого возраста. Чаще инфицированы мужчины в возрасте до 20 лет.

Особенностью вируса является преимущественно скрытое клиническое течение. Так как в течение длительного периода ВГС остается нераспознанным, инфицированные ВГС становятся основным источником инфекции [9]. Более того, длительная персистенция возбудителя приводит к частой хронизации, которая на протяжении многих лет может не вызывать субъективных нарушений в самочувствии больных, тем самым не давая повода обратиться к врачу и выявить заболевание. Одной из основных характеристик гепатита С является также чрезвычайно высокий риск хронизации – до 80% и выше [19]. Сегодня именно ВГС-инфекция является основной причиной формирования всей группы хронических болезней печени – хронического гепатита, цирроза, гепатокарциномы [19]. Манифестируя на стадии хронического гепатита и цирроза печени, с

возможными внепеченочными проявлениями, ВГС-инфекция резко ограничивает терапевтические возможности клинициста [9].

Прогрессирование хронического ВГС (ХВГС) обусловлено множеством факторов, таких как характер вируса, коинфекции ВГВ и ВИЧ, злоупотребление алкоголем, наркомания, возраст больного. К факторам вируса относят его генотип, степень гетерогенности популяции (квазивиды), объем инфицировавшего материала. Несмотря на наличие данных о влиянии генотипа ВГС на течение и прогноз ХВГС, зачастую они носят противоречивый характер. Учитывая установленную связь генотипов ВГС с различными путями инфицирования (преимущественно распространение 1b при гемотрансфузиях, 1a, 2a, 3 – среди ПИН), предполагается, что тяжелое течение заболевания, вызванное инфекцией ВГС 1b, может быть обусловлено влиянием дополнительных факторов – инфицированием при гемотрансфузиях (большой объем инфицированного материала). Считают, что этот объем определяет тяжесть первичного объема поражения печени и течение ВГС-инфекции [19].

Течение ХГС при наличии репликации вируса носит неуклонно прогрессирующий характер с формированием фиброза печени, развитием его конечной стадии – цирроза печени, возникновения гепатоцеллюлярной карциномы. Сам ХГС характеризуется неяркой клинической картиной либо полным отсутствием клинических проявлений [9].

Клиническая картина ХВГС характеризуется преимущественно наличием астеновегетативных симптомов (слабость, снижение трудоспособности), снижением аппетита, развитием гепатолиенального синдрома. Возможна потеря массы тела, повторное повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Обращает на себя внимание возможность развития внепеченочных (системных) проявлений. Доказана связь с хронической ВГС-инфекцией таких внепеченочных проявлений, как выраженная криоглобулинемия, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия. Предполагают связь ВГС-  
journal.tma.uz

инфекции с идиопатической тромбоцитопенией, красным плоским лишаем, синдромом Шегрена и В-клеточной лимфомой.

Среди клинических проявлений криоглобулинемии необходимо отметить слабость, артралгии, пурпуру, периферическую полинейропатию, синдром Рейно, артериальную гипертензию, поражение почек. Из эндокринной патологии преобладают гипотиреоз, гипертиреоз, тиреоидит Хашимото. Поражение органа зрения проявляется язвенным кератитом и увеитом. В сочетании с ХВГС описаны разнообразные поражения кожи. Наиболее четко ассоциирован с вирусной инфекцией кожный некротизирующий васкулит с папулезными или петехиальными высыпаниями вследствие отложений криоглобулинов [12,14]. Нейромышечные и суставные внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С в большинстве случаев обусловлены криоглобулинемией. Могут наблюдаться мышечная слабость, миопатический синдром, миалгии, миастении. При хроническом гепатите С, в отличие от гепатита В, интегративные формы не регистрируются.

Клиническая симптоматика чаще появляется на стадии декомпенсации с формировавшегося цирроза печени, с чем связана поздняя обращаемость пациентов за медицинской помощью. Однако уже на ранних стадиях поражения печени при ХГС течение заболевания осложняется внепеченочными проявлениями, что может вызывать яркую клиническую картину. Именно внепеченочные проявления ХГС зачастую являются причиной инвалидизации и смерти.

В основе развития внепечёночных проявлений при ХГС лежат различные механизмы:

- возможность внепеченочной репликации вируса (эндотелий сосудов, эпителий слизистой оболочки ротовой полости, слюнных желёз), включая иммунокомпетентные клетки (клетки, предшественники гемопоэза, лимфоциты и моноциты периферической крови, миофибробласты);
- гетерогенность генотипов и частые мутации генома вируса;

- индукция каскада иммунопатологических реакций (моноклональная или поликлональная пролиферация лимфоцитов вследствие взаимодействия поверхностных антигенов HCV со специфическими рецепторами на поверхности В-лимфоцитов (CD81)); активизация процессов перекисного окисления липидов в печени.

Персистенция вируса гепатита С в организме приводит к нарушениям функционирования иммунной системы, основным проявлением которых является появление в сыворотке крови органоспецифических и неспецифических аутоантител, во многих случаях сопровождаемое аутоиммунным поражением соответствующих органов. Длительная циркуляция вируса гепатита С может привести к развитию В-клеточных лимфопролиферативных нарушений, таких как смешанная криоглобулинемия, злокачественная неходжкинская лимфома и появление органоспецифических и неспецифических аутоантител. Таким образом, ХГС следует рассматривать как мультисистемное заболевание.

При этом в крови наблюдается циркуляция ряда аутоантител. Спектр аутоантител достаточно широк и включает антинуклеарные (ANA, у 8-63% больных), антигладкомышечные (SMA, у 5-65%), антимитохондриальные (AMA, у 4-8%), антифосфолипидные (до 25%), антитиреоидные (у 10-20%), антитела к печеночнопочечным микросомам (LKM, у 1,0-20%), антитела к ДНК и нуклеопротеинам, антигенам цитоплазмы нейтрофилов (ANCA). Чаще всего титры этих антител не достигают значений, являющихся диагностическими. У 90% больных титры антинуклеарных и антимитохондриальных антител не превышают 1:80, еще реже встречаются больные, серопозитивные одновременно по двум классам антител. Аутоантителаспри ХГС являются поликлональными [16].

Полагают, что лимфотропность ВГС (репликация в клетках крови, преимущественно в В-лимфоцитах) обуславливает хроническую стимуляцию В-лимфоцитов и, как следствие, их активацию, повышенную продукцию иммуноглобулинов (различных аутоантител, поли- и моноклонального IgM с

активностью ревматоидного фактора) с образованием иммунных комплексов, в том числе смешанных криоглобулинов [2,6,7,13].

В развитии внепеченочных поражений обсуждается также роль возможной репликации ВГС в различных органах и тканях (помимо печени и кроветворной системы) с развитием цитотоксических Т-клеточных реакций, направленных на антигены вируса, аутоантигены, образовавшиеся вследствие непосредственного повреждающего действия вируса на клеточном уровне [12,14]. Фаза реактивности последовательно переходит в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции:

Эндокринные	Гипертиреоз
	Гипотиреоз
	Тиреоидит Хашимото
	Сахарный диабет
Гематологические	Смешанная криоглобулинемия
	Идиопатическая тромбоцитопения
	Неходжкинская В-лимфома
	Макроглобулинемия Вальденстрема
	Апластическая анемия
Поражение слюнных желез и глаз	Лимфоцитарный сиалоаденит
	Язвы роговицы Mooren
	Увеит
Кожные	Кожный некротизирующий васкулит
	Поздняя кожная порфирия
	Красный плоский лишай
	Мультиформная эритема
	Узловатая эритема

	Малакоплакия
	Крапивница
Нейромышечные и суставные	Миопатический синдром
	Периферическая полинейропатия
	Синдром Гийена – Барре
	Артриты, артралгии
Почечные	Гломерулонефрит
	Узелковый периартериит
	Интерстициальный легочный фиброз
	Легочный васкулит
Аутоиммунные и др.	Гипертрофическая кардиомиопатия
	CRST-синдром
	Антифосфолипидный синдром
	Аутоиммунный гепатит 1-го и 2-го типа
	Синдром Бехчета
	Дерматомиозит

Из внепеченочных проявлений ВГС наиболее часто обнаруживается смешанная криоглобулинемия, особенно у женщин среднего и пожилого возраста с длительно текущей инфекцией (в среднем в течение 10,7 года), при наличии цирроза печени. В зависимости от диагностических методов криоглобулинемия выявляется у 42-96% больных.

Смешанная криоглобулинемия (СК) – системный васкулит или криоглобулинемический васкулит (КВ), связанный с пролиферацией клонов В-клеток, синтезирующих «патогенный» IgM, обладающий активностью ревматоидного фактора (РФ) [2,6,11,15,16]. СК ведет к развитию широкого спектра клинических проявлений, выраженность которых варьирует от умеренно выраженного кожного васкулита по типу пурпуры, артралгий и



астении (синдром СК) до тяжелых неврологических нарушений и поражения почек. В настоящее время убедительно доказана роль вируса гепатита С (ВГС) в развитии СК, который выявляется у 60-90% пациентов, а у 36-55% пациентов, инфицированных ВГС, развивается криоглобулинемия [5]. При этом у 15-20% больных СК, ассоциированной с ВГС, развивается тяжелый васкулит, который в отсутствие эффективного лечения может привести к летальному исходу у 15-20% с КВ, связанным с ВГС, и у 50% – с ЕСК.

Лечение СК практически не разработано. Отмечалась эффективность комбинированной терапия ИФН- $\alpha$  с рибавирином, на фоне которой почти у 80% пациентов развивалась ремиссия, однако у некоторых пациентов наблюдались тяжелые побочные эффекты. Глюкортикоиды (ГК), циклофосфамид и плазмаферез у пациентов, резистентных к противовирусной терапии, имели ограниченную эффективность.

При ХГС нередко также обнаруживается ряд органоспецифических антител к тиреоглобулину, тиреопероксидазе, к микросомам щитовидной железы.

Важную роль в процессах метаболизма, транспорта, хранения и экскреции тиреоидных гормонов играет печень. Тиреоидные гормоны в печени йодируются, дезаминируются, декарбоксилируются, соединяются с глюкуроновой и серной кислотами. Уровень гормонов щитовидной железы важен для ее нормального функционирования, в том числе обмена билирубина. Под действием тиреоидных гормонов количество печеночных м-РНК возрастает примерно на 8%. Этот эффект отчасти опосредуется влиянием Т3 на продукцию других факторов (например, гормона роста) и непосредственно регулируется Т3. Роль печени в метаболизме гормонов щитовидной железы интересна еще и тем, что в гепатоците вырабатываются белки переносчиков гормонов щитовидной железы [10,18]. В нормальных условиях более 99,95% присутствующего в крови Т4 и более 99,5% Т3 связано с белками плазмы. Роль белков, связывающих тиреоидные гормоны, в организме велика. Они связывают избыточное количество этих гормонов,

ограничивая в строгих пределах фракцию свободных гормонов, тем самым, с одной стороны, предупреждают их потерю через выделительную систему (печень и почки), а с другой стороны, регулируют скорость доставки тиреоидных гормонов на периферию, где они оказывают основное метаболическое действие.

Хронические вирусные заболевания печени часто приводят к развитию дисфункции щитовидной железы, в частности повышению уровня ТСГ и Т4 сыворотки крови; снижению уровня Т3 за счет уменьшения его секреции, дейодирования и усвоения гепатоцитами тироксина; повышения уровня реверсивного Т3. Уровень тироксина также может снижаться из-за неполноценной продукции ТСГ или за счет снижения связывания Т4 на периферии. Среди вирусных поражений печени особенно актуальна проблема хронических вирусных гепатитов, в частности гепатита С, который многие исследователи рассматривают не как исход или тем более осложнение острого, а как фазу единого инфекционного процесса [1,10,22]. Тиреоидная дисфункция у больных гепатитом С, которая в большинстве случаев проявляется гипотиреозом, по разным данным, встречается в 3,5-7% случаев. У гораздо большей части обследуемых (31-42,5%) выявляются диагностически значимые уровни антитериоидных антител (антимикросомальных, антипероксидазных, антител к тиреоглобулину). Наиболее часто регистрируются антитела к тиреопероксидазе (Анти-ТПО), - от 4,1 до 15%, к тиреоглобулину – 4,7%. Одновременно анти-ТПО и АТ к ТГ определяется у 1,8% обследованных. Имеются указания на более высокую распространенность антитериоидных антител у женщин с ВГС-инфекцией. Так, частота гипофункции щитовидной железы с обнаружением антитериоидных антител среди женщин с вирусным гепатитом С в 4 раза выше, чем среди мужчин и составляет соответственно 12,7-31 и 5,6-10,5% [9,11].

Механизмы развития указанных осложнений при гепатите С недостаточно ясны. Существуют различные предположения. По некоторым

данным, вирус гепатита С непосредственно поражает такие органы, как слюнные железы, поджелудочная и щитовидная железа. Согласно результатам других исследований, вирус запускает аутоиммунные процессы поражения тканей и органов. Вирус гепатита С, локализуясь в тиреоидной ткани, вероятно, напрямую может вызвать ее поражение. С другой стороны, возможно, аутоиммунные реакции обусловлены такой особенностью вируса, как способность к мимикрии некоторых компонентов тиреоидной ткани. По экспериментальным данным, Т-лимфоциты, инфильтрующие ткани щитовидной железы при хроническом гепатите С, вырабатывают антитела к тиреоидным аутоантигенам [9,11].

Для больных ХГС характерна также большая частота встречаемости сахарного диабета 2-го типа по сравнению с неинфицированными лицами. Исследователи отмечают достоверную гиперпродукцию провоспалительных цитокинов и депрессию противовоспалительных цитокинов у больных СД 2-го типа при наличии высокой вирусной нагрузки ВГС. Активная вирусная репликация усиливает существующий дисбаланс цитокинов у больных СД 2-го типа и стимулирует продукцию главного цитокина – неоптерина. Уровень неоптерина повышается прямо пропорционально с уровнем ТНФ- $\alpha$ , что приводит к активации процессов апоптоза и инактивации оксида азота в эндотелии сосудов. При этом показатели противовоспалительных цитокинов, ИЛ-4 и ИЛ-10 остаются на низком уровне, что дает возможность провоспалительным цитокинам стимулировать сосудистое воспаление и способствовать формированию микрососудистых осложнений СД 2-го типа. У больных СД 2-го типа с ХГС выявлена корреляция между вирусной нагрузкой и дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов.

В других исследованиях было установлено, что у больных СД 2-го типа в сочетании с ВГС сниженная секреция С-пептида регистрировалась достоверно чаще, чем у неинфицированных (соответственно у 70,4 и 6,2%,  $p < 0,001$ ) [3,4,21]. Существенное влияние на базальную секрецию С-пептида

оказывала имеющаяся разница в репликативной активности HCV. Содержание С-пептида ниже нормы отмечалось у 83,6% больных подгруппы 1а и у 61,8% – подгруппы 1б. Также установлено влияние высокой вирусной нагрузки на степень компенсации СД. Среди пациентов подгруппы 1а декомпенсация углеводного обмена имела место у 38,8%, с компенсированным сахарным диабетом в этой группе не было ни одного больного. В подгруппе 1б декомпенсация отмечалась у 15,8% больных, а компенсация – у 9,2%. У остальных больных СД был субкомпенсированным.

Полученные результаты свидетельствуют о возможной роли вируса гепатита С в нарушении углеводного обмена с последующим развитием инсулиновой недостаточности и ухудшением компенсации СД 2-го типа [3,4,21]. У больных диабетом гепатиты чаще протекают в безжелтушной и субклинической форме. Вирусные гепатиты оказывают неблагоприятное воздействие на течение диабета, которое проявляется увеличением полиурии, гипергликемии, глюкозурии и полидипсии.

Проведена сравнительная оценка функционального состояния щитовидной железы у пациентов с ХГС в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом и без него. Выявлено достоверное повышение уровня антител к тиреопероксидазе у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом в сочетании с хроническим вирусным гепатитом, что может быть обусловлено наличием аутоиммунного воспалительного процесса в щитовидной железе, протекающего на фоне умеренной активности хронического вирусного гепатита С. Статистически значимое повышение антител к тиреопероксидазе у пациентов с ХГС, вероятно, связано с аутоиммунным воспалительным процессом в щитовидной железе. Достоверное снижение уровня С-пептида и инсулина зарегистрировано у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом в сочетании с ХГС, что может быть прогностическим предиктором возможного развития сахарного диабета, ассоциированного с хроническим вирусным гепатитом [9,10,19]. Нередко патология щитовидной железы клинически дебютирует именно в период этиопатогенетического

---

journal.tma.uz 2018#3

(противовирусного) лечения ХГС, содержащего интерфероны. В этом случае от патологии щитовидной железы зависит дальнейшая терапевтическая тактика: продолжать ли начато противовирусное лечение или нет, и если продолжать, то не требуется ли в этот момент назначение дополнительных лекарственных средств или временная корректировка дозы противовирусных препаратов.

Дебют заболевания обусловлен более или менее длительным воздействием  $\alpha$ -интерферона на организм. Оно сопровождается изменением соотношения субпопуляций CD4+ и CD8+лимфоцитов, что ассоциировано со стимуляцией В-лимфоцитов и синтезом ими особого белка – LATS протеина (long acting thyroid stimulator – длительно действующий тиреоидный стимулятор). При этом наиболее часто продукция LATS протеина В-клетками происходит у пациентов, имеющих определенный аллельный набор генов главного комплекса гистосовместимости: HLAB8, DR3, DR4. Измененный состав субпопуляций лимфоцитов и продукция аномальных белков сопровождаются резкой стимуляцией рецептора к тиреотропному гормону (ТТГ), что в условиях дальнейшего воздействия  $\alpha$ -интерферона может реализоваться как минимум в три самостоятельных нозологических варианта поражения щитовидной железы. Диффузный токсический зоб возникает у пациентов с гаплотипами HLAB8, DR3, DR4 и высоким содержанием LATS протеина в сыворотке крови. Аутоиммунный тиреоидит с высокой вероятностью формируется на фоне высокого титра блокирующих аутоантител к тиреопероксидазе или тиреоглобулину [12,22].

Синдром Шегрена – аутоиммунное системное поражение соединительной ткани, при котором в патологический процесс вовлекаются железы внешней секреции, главным образом, слюнные и слезные; отличается хроническим прогрессирующим течением. Назван в честь шведского офтальмолога Хенрика Шегрена (1899-1986 гг.), впервые описавшего данный синдром.

Синдром Шегрена может существовать сам по себе (первичный) или развиваться через много лет после начала других ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, первичный билиарный цирроз и др. (вторичный синдром Шегрена). Аутоиммунный процесс приводит к апоптозу секретирующих клеток и эпителия выводных протоков, вызывая повреждение железистой ткани.

Синдром Шегрена ассоциирован с увеличенным уровнем в спинномозговой жидкости ИЛ-1RA, антагониста интерлейкина-1 (ИЛ-1). Это позволяет предположить, что болезнь начинается с повышения активности системы ИЛ-1, что компенсаторно влечёт за собой повышение уровня ИЛ-1RA, чтобы уменьшить связывание ИЛ-1 с рецепторами. С другой стороны, синдром Шегрена характеризуется уменьшением содержания ИЛ-1 в слюне, что может вести к воспалению слизистой ротовой полости и её сухости [8,15]. Отличительным симптомом синдрома Шегрена является генерализованная сухость слизистых оболочек, чаще всего включающая ксерофтальмию («сухой глаз», сухость глаз); при дальнейшем прогрессировании болезни появляется чувство жжения, рези, «песка» в глазах; ксеростомию («сухой рот», сухость полости рта). Отмечается уменьшение слюноотделения из-за поражения слюнных желез, развивается хронический паротит, стоматит, кариес. Кроме того, синдром Шегрена может вызывать поражение:

- кожи – выраженная сухость;
- носоглотки – образование корок в носу, развитие отита при поражении евстахиевой трубы, синуситы;
- вагины – зуд, боль;
- дыхательной системы – трахеобронхиты;
- пищеварительной системы – атрофический гастрит с секреторной недостаточностью, гипокинетическая дискинезия желчевыводящих путей, панкреатит;

- почек – гломерулонефрит;  
- кровеносных сосудов – синдром Рейно;  
- периферической нервной системы – полинейропатии, неврит лицевого, тройничного нерва.

Часто развивается выраженный упадок сил, боли в суставах, мышцах. Пациенты с вторичным синдромом Шегрена имеют симптомы первичного ревматического заболевания, например, системной красной волчанки, ревматоидного артрита или системной склеродермии.

Таким образом, в настоящее время вирусный гепатит С представляет серьезную проблему для здравоохранения, особенно учитывая внепеченочную симптоматику, которая может приводить к инвалидизации. Поражения щитовидной железы, у пациентов с ХГС – неоднородная группа заболеваний, характеризующаяся разнонаправленными сдвигами гормонального профиля, клинической картины. Остается ряд нерешенных проблем в диагностической и терапевтической помощи данной категории пациентов.

### *References:*

1. Galeeva Z.M., Kolchmanova O.I. Sovremennyye predstavleniya o vliyaniy HCV-infektsii na sostoyaniye shchitovidnoy zhelezy // Prakt. meditsina. – 2012. – №3. – S. 37-40.
2. Demchilo A.P. Autoimmunnyye proyavleniya pri khronicheskom virusnom gepatite S // Problemy zdorov'ya i ekologii. – M., 2005. – S. 86-93.
3. Derbak M.A., Arkhiy E.Y., Moskal' O.N. Disbalans aktivnosti tsitokinov u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa v sochetanii s khronicheskim gepatitom S // Eksper. i klin. gastroenterol. – 2014. – №2. – S. 70.
4. Derbak M.A., Arkhiy E.Y., Moskal' O.N., Oleksik O.T. Sostoyaniye uglevodnogo obmena u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa v sochetanii s virusom gepatita S // Eksper. i klin. gastroenterol. – 2014. – №2. – S. 70.
5. Li D.YU. Literaturnyy obzor po rezul'tatam issledovaniy smeshannoy krioglobulinemii (SKG), obuslovlennoy khronicheskoy HCV-, HVV-infektsiyey //

- Sbornik trudov 15-y konferentsii molodykh uchenykh. – Almaty, 2017. – S. 200-211.
6. Nasonov Ye.L. // Rus. med. zhurn. – 2007. – T. 15, №26. – S. 1-6.
  7. Nasonov Ye.L. Novyye napravleniya terapii revmatoidnogo artrita: perspektivy primeneniya monoklonal'nykh antitel k V–limfotsitam (rituksimab) // Rus. med. zhurn. – 2006. – T. 25. – S. 1778-1782.
  8. Olyunin YU.A. Khronicheskiy artrit u bol'nykh, infitsirovannykh virusami gepatita V i S // Nauch.-prakt. revmatol. – 2008. – №5. – S. 39-46.
  9. Pen'kov D.B., Chiryukina O.I. Sovremennyye predstavleniya o NSV-infektsii // Mezhdunar. med. zhurnal. – 2005. – T. 11, №1. – S. 99-102.
  10. Rustamova KH.T., Mirakhmedova M.P., Abdullayeva KH.N. Otsenka funktsional'nogo sostoyaniya shchitovidnoy i podzheludochnoy zhelez u patsiyentov s khronicheskim virusnym gepatitom V i S v sochetanii s autoimmunnym tireoiditom i bez nego // Mezhdunar. endokrinol. zhurn. – 2012. – №2 (42). – S. 122-126.
  11. Shcherbinina M.B., Shevchenko T.N. // Ukraïns'kiy ter. zhurn. – 2016. – №3. – S. 99-99.
  12. Arnold D.A., Dentali F., Crowther M.A. et al. Systemic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura // Ann. Int. Med. – 2007. – Vol. 146. – P. 25-33.
  13. Bizzaro N., Tozzoli R., Shoenfeld Y. Are we at stage to predict autoimmune rheumatic diseases? // Arthr. Rheum. 2007. – Vol. 56. – P. 1736-1744.
  14. Browning J.L. B-cell move to centre stage: novel opportunities for autoimmune disease treatment // Nat. Rev. – 2006. – Vol. 5. – P. 564-576.
  15. Edwards J.C.W., Cambridge G. Rheumatoid arthritis: the predictable effect of small immune complexes in which antibody is also antigen // Brit. J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 37. – P. 126-130.



16. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab // J. Int. Med. – 2005. – Vol. 257. – P. 540-548.
17. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D. et al. Mixed cryoglobulinemia: Demographic, clinical, and serologic features and survival 231 patients // Semin. Arthr. Rheum. – 2004. – Vol. 33 (№6). – P. 355-377.
18. Hansen A., Lipsky P.E., Dorner T. B-cell lymphoproliferation in chronic inflammatory rheumatic diseases // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. – 2007. – Vol. 3. – P. 561-572.
19. <https://health-ua.com/article/4368-51j-mezhdunarodnyj-kongress-EASL-novye-gorizonty-gepatologii>
20. <https://www.msdmanuals.com/ru/профессиональные/заболевания-печени-и-желчевыводящих-путей/гепатит/обзор-хронических-гепатитов>
21. Sanyal A.J., Campbell-Sargent C., Mirshahi F. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120. – P. 1183-1192.
22. Wong V., Fu A.X., George J. et al. Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2002. – Vol. 56, №6. – P. 793-798.