

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.99:616.61–002.151–022.39–055.2–07:577.175.328./624

Оригинальная статья

ДИНАМИКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

А. М. Кутдусова — ГБОУ ВПО Башкирский ГМУ Минздравоохранения России, г. Уфа, кафедра инфекционных болезней с курсами дерматовенерологии и косметологии ИПО БГМУ, очный аспирант; **Р. Т. Мурзабаева** — ГБОУ ВПО Башкирский ГМУ Минздравоохранения России, г. Уфа, кафедра инфекционных болезней с курсами дерматовенерологии и косметологии ИПО БГМУ, профессор, доктор медицинских наук.

DYNAMICS OF HORMONAL STATUS IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

A. M. Kutdusova — Ufa State Medical University, Department of Infectious Diseases with Courses of Dermatology and Cosmetology, Post-graduate; **R. T. Murzabaeva** — Ufa State Medical University, Department of Infectious Diseases with Courses of Dermatology and Cosmetology, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 26.03.2012 г.

Дата принятия в печать — 05.06.2012 г.

Кутдусова А. М., Мурзабаева Р. Т. Динамика гормонального статуса у женщин различных возрастных групп при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 2. С. 271–277.

Цель: изучить гормональные параметры у женщин различных возрастных групп при геморрагической лихорадке с почечным синдромом. **Материал и методы.** Исследовали содержание кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), свободного тироксина (FT4), лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона, эстрадиола, прогестерона, пролактина в сыворотке крови у 62 женщин с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом среднетяжелой (33) и тяжелой (29) форм в возрасте от 17 до 62 лет в динамике болезни. Пациентки были разделены на две группы: 1-я (33 чел.) — с нормальным ритмом менструаций, 2-я (29 чел.) — климактерического периода. **Результаты.** Со стороны тиреоидной системы в разгар болезни регистрировалось повышение секреции ТТГ, снижение Т3 и FT4 с их постепенной нормализацией к периоду выздоровления. У исследуемых женщин во все периоды болезни определялись высокие уровни кортизола. Изучение гонадотропных гормонов гипофиза показало, что с периода олигурии концентрация ЛГ и пролактина увеличивалась, а ФСГ — достоверно снижалась, в дальнейшем к периоду реконвалесценции показатели указанных гормонов восстановились до нормы. При этом содержание ЛГ и ФСГ у женщин 2-й группы было достоверно выше, чем в 1-й. У женщин обеих групп на всем протяжении заболевания наблюдалась гиперпролактинемия, также регистрировались повышенные концентрации прогестерона и тестостерона, а уровень эстрадиола имел разнонаправленные тенденции. **Заключение.** Таким образом, комплексное изучение состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гонадотропной, надпочечниковой систем и уровня половых гормонов у женщин различных возрастных групп при ГЛПС позволило выявить изменения показателей гормонального статуса в зависимости от периода заболевания и степени тяжести, связанные с воздействием вируса, интоксикации, а также их возраста.

Ключевые слова: гормональный статус, женщины различных возрастов, ГЛПС.

Kutdusova A. M., Murzabaeva R. T. Dynamics of hormonal status in women of different age groups in hemorrhagic fever with renal syndrome // *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2012. Vol. 8, № 2. P. 271–277.

Objective: To study the hormonal parameters in women of different age groups in hemorrhagic fever with renal syndrome. **Materials and methods:** We have studied the content of cortisol, thyrotropic hormone (TTH), triiodothyronine (T3), free thyroxine (FT4), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), testosterone, estradiol, progesterone, prolactin in blood serum of 62 women with moderate (33) and severe (29) HFRS forms age (17–62). They were divided into 2 groups: the first group (33 patients) women with the normal menstrual cycle, the second group (29 women) consisted of patients in climacteric period. **Results:** TTH secretion increase, T3 and FT4 — decrease with their normalization to the recovery period were registered in the thyroid system of the compared groups. Blood cortisol level was high during the illness. Gonadotropic hypophysis function study demonstrated that LH and blood prolactin concentrations were increased since oliguria period; FSH was authentic reduced. The indices of these hormones were restored to the normal level by the reconvalescence period. LH and FSH contents were authentic higher in women of the second group in comparison with the first group. The hyperprolactinemia was observed in both women groups during the whole period of disease. The increased progesterone and testosterone concentrations have been manifested in blood serum. The estradiol concentration had different direction tendencies. **Conclusion:** Thus, the complex study of hypophysis- thyroid and gonadotropic hormone state of adrenal system and the sexual hormone levels in women of different age groups in HFRS revealed the hormone status indices changes due to the period and severity of the disease, connected with the virus action, intoxication, the general inflammation reactions and their age.

Key words: hormonal status, women of various age groups, hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS).

Введение. Республика Башкортостан является стабильным эндемичным очагом геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) с высоким

уровнем заболеваемости, составляющим 40–60% в Российской Федерации.

Хантавирус, который является инициатором инфекционного процесса, запускает каскад клеточно-опосредованных иммунных реакций [1–4]. Согласно ранее проведенным исследованиям, показано разви-

Ответственный автор — Кутдусова Алия Минзагитовна.
Адрес: РБ, г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37, кор. 4.
Тел.: 89053084117.
E-mail: Rmurzabaeva@yandex.ru

тие значительных эндокринных нарушений при ГЛПС [2, 5]. На современном этапе доказано, что имеется четкая связь между состоянием эндокринной системы и тяжестью многих инфекционных заболеваний [6]. Особый интерес заслуживает установление взаимосвязей между иммунной и репродуктивной системами организма. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что пол является одним из важнейших факторов, влияющих на иммунную реактивность организма [6, 7]. Практически все популяции клеток, участвующих в иммунных реакциях, снабжены помимо специфических рецепторов к факторам, реализующих иммунный ответ, также рецепторами к множеству неспецифическим, в частности к половым, стероидам, что определяет возможность модулирующего влияния этих агентов на функции иммунокомпетентных клеток [7]. По результатам статистических исследований, женщины заболевают ГЛПС реже, чем лица мужского пола. Показано, что у женщин как гуморальная, так и клеточная составляющая иммунного ответа более выражена, чем у мужчин [7]. Для лиц женского пола характерна более выраженная реакция иммунной системы на экзогенные инвазивные факторы — инфекции, чужеродные агенты [7]. Возможно, причиной этого являются особенности женского организма, прежде всего связанные с физиологическими гормональными отличиями.

Цель: изучить гормональные параметры у женщин фертильного и климактерического периода в зависимости от степени тяжести и периода ГЛПС.

Методы. Гормональный статус определялся у 62 лиц женского пола с диагнозом ГЛПС в возрасте от 17 до 65 лет. Женщины были разделены на две группы: 1-я группа (33 чел.) — больные с нормальным ритмом менструаций, 2-я группа (29 чел.) — женщины климактерического периода. Средний возраст женщин 1-й группы составил $33,7 \pm 0,9$ года, 2-й группы — $46,2 \pm 1,3$ года ($p < 0,05$). Среди женщин 1-й группы заболевание в среднетяжелой форме протекало в 18, в тяжелой — в 15 случаях, у женщин 2-й группы в 15 и 14 случаях соответственно. Диагноз ГЛПС ставился на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. В исследование включены женщины с серологически верифицированным диагнозом с использованием метода флюоресцирующих антител в 100% случаев. При этом диагностическим считали четырехкратное и более нарастание титра антител к вирусу в парных сыворотках. Для определения содержания в сыворотке крови следующих гормонов использовались стандартные коммерческие тест-наборы фирмы Immunotech, Чехия: тиреотропный гормон (ТТГ), кортизол, трийодтиронин (Т3), свободный тироксин (FT4), тестостерон, эстрадиол, лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), прогестерон методом радиоиммунного анализа. Критерии исключения больных из исследования: 1) наличие сопутствующей патологии эндокринных органов в анамнезе; 2) беременность; 3) прием контрацептивов, заместительной гормональной терапии; 4) применение в процессе лечения в стационаре глюкокортикоидных препаратов.

В качестве контроля использовались гормональные параметры практически здоровых женщин двух соответствующих групп по 20 человек, средний возраст 1-й группы составил $28,5 \pm 0,5$ года, 2-й группы $47,1 \pm 0,8$ года.

В качестве описательной статистики использовались медиана, перцентили, минимальные и мак-

симальные значения. Статистическую значимость различий между значениями величин в группах определяли при помощи метода Манна — Уитни и величины коэффициента ρ .

Результаты. Нами проведен анализ гормонального статуса групп контроля. При сравнении показателей указанных гормонов у практически здоровых женщин наблюдалось статистически значимое повышение содержания тестостерона ($p=0,003$), пролактина ($p=0,0001$), прогестерона ($p=0,0001$) и эстрадиола ($p=0,0001$) по сравнению с женщинами климактерического периода. У женщин 2-й группы наблюдалось статистически значимое повышение ФСГ ($Me=106,06$; $P25=103,95$; $P75=108,9$) при сравнении с женщинами 1-й группы как в фолликулярную ($Me=9,16$; $P25=8,7$; $P75=10,25$), так и в лютеиновую фазы ($Me=4,95$; $P25=4,58$; $P75=5,86$) менструального цикла. При исследовании концентрации ЛГ у женщин 2-й группы ($Me=28,65$; $P25=27,75$; $P75=31,45$) наблюдалось аналогичное повышение уровня гормона по сравнению с женщинами 1-й группы в фолликулярную ($Me=8,42$; $P25=7,95$; $P75=9,35$) и лютеиновую фазы ($Me=8,97$; $P25=8,06$; $P75=9,47$) менструального цикла, $p=0,0001$. Статистически значимых изменений в содержании ТТГ, FT4, Т3 и кортизола в сыворотке крови больных 1 и 2-й групп не выявлено. Наши данные соответствуют физиологическим изменениям гормонального статуса в организме женщины в процессе онтогенеза.

Мы изучали гормональные параметры у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания.

У больных 1-й группы со среднетяжелой формой ГЛПС в стадии олигоурии наблюдалось статистически значимое снижение содержания Т3 ($Me=1,02$; $P25=0,99$; $P75=1,11$) и FT4 ($Me=78,2$; $P25=69,9$; $P75=83,3$) при сравнении с контрольными группами (Т3 — $Me=1,55$; $P25=1,52$; $P75=1,56$; FT4 — $Me=114,4$; $P25=111,4$; $P75=116,2$), $p=0,0001$.

У женщин климактерического периода также наблюдалось во II периоде болезни снижение значений Т3 ($Me=1,03$; $P25=0,99$; $P75=1,09$) и FT4 ($Me=80,7$; $P25=78,5$; $P75=84,6$) при сравнении с соответствующей группой контроля, $p=0,0001$. К периоду полиурии отмечалась тенденция к постепенному повышению уровней гормонов, но они не достигали показателей норм. Только к фазе реконвалесценции у женщин 1-й группы восстановился уровень лишь Т3 ($Me=1,52$; $P25=1,49$; $P75=1,59$), а во 2-й группе — FT4 ($Me=110,6$; $P25=103,5$; $P75=112,4$). У женщин как 1-й, так и 2-й группы, с тяжелым течением болезни наблюдались аналогичные изменения содержания Т3 и FT4 в крови, однако к периоду реконвалесценции показатели гормонов оставались ниже контрольного уровня у женщин 1-й группы (Т3 — $Me=1,12$; $P25=1,11$; $P75=1,14$; $p=0,0001$; FT4 — $Me=104,4$; $P25=100,1$; $P75=110,5$; $p=0,001$) и 2-й группы (Т3 — $Me=1,12$; $P25=1,11$; $P75=1,18$; $p=0,0001$; FT4 — $Me=106,4$; $P25=101,9$; $P75=110,2$; $p=0,001$).

У женщин обеих групп в олигоурическом (1-я группа: $Me=3,37$; $P25=3,11$; $P75=3,38$; 2-я группа: $Me=3,13$; $P25=2,98$; $P75=3,55$) и полиурическом периодах (1-я группа: $Me=3,01$; $P25=2,83$; $P75=3,17$; 2-я группа: $Me=3,11$; $P25=2,98$; $P75=3,13$) ГЛПС среднетяжелой формы наблюдалось достоверное увеличение секреции ТТГ по отношению к контрольным группам (1-я группа: $Me=1,27$; $P25=1,21$; $P75=1,33$; 2-я группа: $Me=1,22$; $P25=1,19$; $P75=1,28$; $p=0,0001$), а к стадии реконвалесценции нормализация его уровня как в 1-й ($p=0,567$), так и во 2-й группе пациенток ($p=0,473$).

И при тяжелом течении заболевания во II и III периодах болезни выявлено значимое повышение концентрации ТТГ у женщин обеих групп, однако к стадии ранней реконвалесценции обнаруживалось статистически значимое снижение содержания гормона как у младшей (Me=1,2; P25=1,18; P75=1,21), так и у старшей возрастной группы (Me=1,17; P25=1,15; P75=1,18) по сравнению с контролем.

При определении концентрации сывороточного кортизола у женщин обеих групп в фазу олигоурии как при среднетяжелой (1-я группа: Me=1515,5; P25=1198,2; P75=1669,6; 2-я группа: Me=1531,2; P25=1321,3; P75=1681,9), так и тяжелой (1-я группа: Me=1657,3; P25=1408,4; P75=1731,8; 2-я группа: Me=1788,85; P25=1678,9; P75=1923,2) формах болезни наблюдалось повышение его значений по сравнению с контролем (1-я группа: Me=311,0; P25=270,3; P75=388,4; 2-я группа: Me=242,38; P25=298,2; P75=367,3, $p=0,0001$). Затем к периодам полиурии и реконвалесценции данные показатели имели тенденцию к постепенному восстановлению, но оставались статистически значимо выше значений нормы ($p=0,0001$). Следует отметить, что при тяжелой форме ГЛПС выявлены более высокие уровни гормона, чем при среднетяжелой форме болезни.

При изучении содержания ФСГ в сыворотке крови у женщин 1 и 2-й возрастных групп в олигоурическом периоде ГЛПС среднетяжелой формы выявлено статистически значимое снижение уровня гормона в фолликулярную (ф.ф.) ($p=0,001$ и $p=0,0001$, соответственно) и лютеиновую фазы (л.ф.) ($p=0,004$ в 1-й и $p=0,006$ во 2-й группах) менструального цикла. В фазу полиурии отмечалась явная тенденция к восстановлению значений гормона. К периоду ранней реконвалесценции у женщин 1-й группы показатели ФСГ (ф.ф. Me=8,98; P25=8,5; P75=9,06; л.ф. Me=5,23; P25=4,5; P75=5,6) существенно не отличались от его уровня в группах контроля (ф.ф. Me=9,16; P25=8,7; P75=10,25; л.ф. Me=4,95; P25=4,58; P75=5,86). У женщин 2-й группы в стадии выздоровления содержание ФСГ в сыворотке крови оставалось низким (Me=103,12; P25=100,12; P75=104,3) по сравнению с контрольной группой (Me=106,06; P25=103,95; P75=108,92, $p=0,002$). При тяжелой форме ГЛПС у обеих групп исследуемых женщин во все периоды болезни отмечались те же закономерности, что и при среднетяжелом течении, отличие заключалось в

более глубоком угнетении синтеза ФСГ, особенно у женщин 2-й группы ($p<0,01$).

У пациенток 1-й группы при среднетяжелой форме ГЛПС регистрировалась повышенная концентрация ЛГ (ф.ф. Me=9,3; P25=8,4; P75=10,9; л.ф. Me=9,04; P25=8,43; P75=9,56) относительно контроля (ф.ф. Me=8,42; P25=7,95; P75=9,35; л.ф. Me=8,97; P25=8,06; P75=9,47), при этом возрастание значений ЛГ было статистически значимым только в ф.ф. ($p=0,046$). В периоде полиурии отмечалось повышение показателей гормона в обе фазы менструального цикла ($p<0,01$), в стадии реконвалесценции — постепенное снижение и приближение их к уровню контроля. У женщин 2-й группы со среднетяжелой формой ГЛПС в разгар болезни наблюдалось аналогичное повышение значений ЛГ (Me=34,4; P25=32,6; P75=38,9) при сравнении с контрольной группой (Me=28,65; P25=27,75; P75=31,45), $p=0,005$. В фазу полиурии содержание гормона в крови еще больше повышалось ($p=0,0001$), а к периоду реконвалесценции постепенно снижалось и достоверно не отличалось от уровня контроля ($p=0,302$). При тяжелой форме заболевания у женщин 1-й (ф.ф. $p=0,0001$; л.ф. $p=0,0001$) и 2-й ($p=0,0001$) групп наблюдалось более выраженное повышение значений ЛГ в крови, их восстановление регистрировалось к периоду реконвалесценции у женщин 1-й группы в лютеиновую фазу, а в фолликулярную фазу, как и у женщин 2-й возрастной группы, показатели оставались достоверно повышенными ($p=0,0001$ и $p=0,001$ соответственно).

При исследовании концентрации прогестерона (табл. 1) в сыворотке крови при среднетяжелой форме болезни у женщин фертильного возраста выявлены достоверное повышение уровня гормона в периоды олигоурии и полиурии как в ф.ф., так и л.ф. ($p=0,001$). К стадии реконвалесценции показатели прогестерона (ф.ф. Me=4,28; P25=4,0; P75=4,5; л.ф. Me=17,36; P25=16,9; P75=19,21) практически не отличались от значений контроля (ф.ф. Me=4,01; P25=3,75; P75=4,42 при $p=0,252$; л.ф. Me=17,03; P25=16,59; P75=17,4; $p=0,092$). У женщин 2-й группы также выявлено повышение уровня прогестерона в разгар болезни (Me=3,4; P25=2,9; P75=4,01; $p=0,0001$) и в периоде полиурии (Me=4,79; P25=4,3; P75=5,6; $p=0,001$), однако к стадии выздоровления показатели несколько снижались, но оставались повышенными ($p=0,046$). При тяжелой форме ГЛПС наблюдалась та же тенденция, что и при среднетяжелом течении у

Таблица 1

Концентрация прогестерона (нг/мл) в крови у пациенток сравняемых групп при среднетяжелой форме ГЛПС в зависимости от периода болезни

Пока- затель	Контроль, 1-я группа (n=20)		1-я группа (n=16)						Контроль, 2-я группа (n=20)	2-я группа (n=14)		
	ф.ф.	л.ф.	ОП		ПУ		ПР			ПО	ПУ	ПР
			ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.				
Me	4,01	17,03	5,95**	21,31**	10,38**	28,35**	4,28	17,36	1,47	3,4**	4,79**	1,74*
P25	3,75	16,59	5,69	20,29	8,71	26,55	4	16,9	1,34	2,9	4,3	1,51
P75	4,42	17,4	6,4	22,01	11,21	29,9	4,5	19,21	1,71	4,01	5,6	2,01
min	3,01	15,88	4,5	18,93	7,9	23,4	3,09	16,2	1,11	2,5	3,9	1,2
max	5,02	18,9	7,48	23,01	13,02	33,1	5,23	22,4	2,01	4,34	5,9	2,3

Примечание: достоверность различий с показателями здоровых лиц: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$. ОП — олигоурический период, ПП — период полиурии, ПР — период реконвалесценции, ф.ф. — фолликулярная фаза менструального цикла, л.ф. — лютеиновая фаза менструального цикла.

Таблица 2

Концентрация прогестерона (нг/мл) в крови у больных сравниваемых групп при тяжелой форме ГЛПС в зависимости от периода болезни

Пока- затель	Контроль, 1-я группа (n=20)		1-я группа больных (n=12)						Контроль, 2-я группа (n=20)	2-я группа больных (n=12)		
	ф.ф.	л.ф.	ОП		ПУ		ПР			ПО	ПУ	ПР
			ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.				
Me	4,01	17,03	9,47**	22,95**	13,4**	31,25**	8,8**	22,4**	1,47	4,07**	4,85**	3,11**
P25	3,75	16,59	8,45	21,66	11,1	29,12	7,45	20,8	1,34	3,68	4,3	2,8
P75	4,42	17,4	10,58	24,41	15,87	33,06	9,27	23,26	1,71	4,9	5,8	3,7
min	3,01	15,88	7,3	19,8	9,9	26,7	6,78	18,9	1,11	3,42	3,6	2,5
max	5,02	18,9	12,01	26,04	17,33	34,05	10,2	24,5	2,01	6,1	8,4	4,01

Примечание: достоверность различий с показателями здоровых лиц: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$. ОП — олигоурический период, ПП — период полиурии, ПР — период реконвалесценции, ф.ф. — фолликулярная фаза менструального цикла, л.ф. — лютеиновая фаза менструального цикла.

Таблица 3

Концентрация эстрадиола (нг/мл) в крови у пациенток сравниваемых групп при среднетяжелой форме ГЛПС в динамике болезни

Пока- затель	Контроль, 1-я группа (n=20)		1-я группа больных (n=13)						Контроль, 2-я группа (n=20)	2-я группа больных (n=12)		
	ф.ф.	л.ф.	ОП		ПУ		ПР			ПО	ПУ	ПР
			ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.				
Me	83,2	143,25	90,1*	145,5	111,8**	182,1**	84,5	141,0	25,1	30,2**	42,5**	42,6
P25	78,9	138,5	84,5	140,2	110,4	179,67	82,1	138,2	21,7	27,9	34,1	34,0
P75	86,9	145,9	93,5	150,3	113,2	185,8	86,9	145,9	29,1	35,5	45,5	45,5
min	74,1	129,9	80,3	134,9	109,8	169,92	77,9	135,4	19,8	26,9	32,7	32,7
max	95,3	156,6	96,3	159,1	118,2	190,4	93,5	148,9	33,6	39,5	49,7	49,6

Примечание: достоверность различий с показателями здоровых лиц: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$. ОП — олигоурический период, ПП — период полиурии, ПР — период реконвалесценции, ф.ф. — фолликулярная фаза менструального цикла, л.ф. — лютеиновая фаза менструального цикла.

женщин обеих групп, но у пациенток 1-й группы (ф.ф. Me=8,8; P25=7,45; P75=9,27; л.ф. Me=22,4; P25=20,8; P75=23,26) и 2-й группы (Me=3,11; P25=2,8; P75=3,7) к периоду реконвалесценции концентрация гормона в крови оставалась повышенной, $p=0,0001$ (табл. 2).

При изучении содержания эстрадиола в сыворотке крови у больных сравниваемых групп наблюдалась разнонаправленная тенденция. При среднетяжелой форме ГЛПС в период разгара у женщин 1-й группы в ф.ф. регистрировались достоверно высокие показатели гормона (Me=90,1; P25=84,5; P75=93,5) по сравнению с контрольной группой (Me=83,2; P25=78,9; P75=86,9), $p=0,016$; тогда как в л.ф. уровни эстрадиола (Me=145,5; P25=140,2; P75=150,3) практически не отличались от значений нормы (Me=143,25; P25=138,5; P75=145,9), $p=0,347$ (табл. 3). В периоде полиурии сохранялась повышенная концентрация гормона в крови независимо от фазы менструального цикла (ф.ф. Me=111,8; P25=110,4; P75=113,2; л.ф. Me=182,1; P25=179,6; P75=185,8); $p=0,0001$. К стадии ранней реконвалесценции содержание эстрадиола в крови снижалось до значений контрольной группы (в л.ф. $p=0,397$, в ф.ф. $p=0,825$). У исследуемых женщин 2-й группы при среднетяжелой форме ГЛПС уровень эстрадиола также был повышенным в олигоурическом (Me=21,4; P25=19,9; P75=23,8) и в полиурическом (Me=12,1; P25=11,2; P75=17,3) периодах болезни с последующим восстановлением пока-

зателей гормона в стадии выздоровления ($p=0,192$). При тяжелом течении заболевания у пациенток обеих групп концентрация сывороточного эстрадиола была низкой и достигла значений контрольной группы только у женщин 2-й группы к периоду реконвалесценции (Me=22,7; P25=19,5; P75=25,9), $p=0,135$ (табл. 4).

При определении содержания тестостерона в сыворотке крови выявлена одинаковая тенденция к повышению уровня гормона в разгар болезни как при среднетяжелом течении (табл. 5) ГЛПС у женщин 1-й (Me=4,2; P25=4,01; P75=4,5; $p=0,0001$) и 2-й групп (Me=4,1; P25=3,59; P75=4,28; $p=0,0001$), так и при тяжелой форме (табл. 6) болезни (1-я группа: Me=10,13; P25=9,83; P75=10,56; $p=0,0001$, 2-я группа: Me=8,57; P25=8,36; P75=9,0; $p=0,0001$). В дальнейшем отмечалось постепенное приближение их значений к показателям контрольных групп, но у пациенток 2-й группы и при тяжелом течении болезни у женщин обеих групп уровень тестостерона в стадии выздоровления оставался достоверно высоким по сравнению с контролем соответствующих групп.

При исследовании динамики пролактина в сыворотке крови выявлена высокая концентрация гормона у пациенток в стадиях разгара и полиурии как при среднетяжелой, так и при тяжелой форме заболевания с последующей тенденцией к снижению уровня

Таблица 4

Концентрация эстрадиола (нг/мл) в крови у больных сравниваемых групп при тяжелой форме ГЛПС в динамике болезни

Показатель	Контроль, 1-я группа (n=20)		1-я группа больных (n=10)						Контроль, 2-я группа (n=20)	2-я группа больных (n=10)		
	ф.ф.	л.ф.	ОП		ПУ		ПР			ПО	ПУ	ПР
			ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.				
Me	83,2	143,2	80,59	120,1**	57,9**	111,8**	66,8**	129,9**	25,1	21,4*	12,1**	22,7
P25	78,9	138,5	77,6	118,34	55,9	110,4	63,12	127,8	21,7	19,9	11,2	19,5
P75	86,9	145,9	82,12	123,45	60,12	113,21	70,99	132,0	29,1	23,8	17,3	25,9
min	74,1	129,9	70,9	117,4	54,45	109,9	57,8	118,0	19,8	16,8	10,0	17,2
max	95,3	156,6	85,56	125,1	69,92	118,2	85,56	137,9	33,6	27,3	19,4	28,9

Примечание: достоверность различий с показателями здоровых лиц: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$. ОП — олигоурический период, ПП — период полиурии, ПР — период реконвалесценции, ф.ф. — фолликулярная фаза менструального цикла, л.ф. — лютеиновая фаза менструального цикла.

Таблица 5

Концентрация тестостерона (нмоль/л) в крови у пациенток сравниваемых групп при среднетяжелой форме ГЛПС в динамике болезни

Показатель	Контроль, 1-я группа (n=20)	1-я группа больных (n=15)			Контроль, 2-я группа (n=20)	2-я группа больных (n=14)		
		ОП	ПУ	ПР		ОП	ПУ	ПР
Me	1,86	4,2*	4,17*	1,59	1,53	4,1*	3,49*	1,31*
P25	1,57	4,01	4,01	1,5	1,38	3,59	3,3	1,2
P75	2,0	4,5	4,4	1,82	1,71	4,28	3,62	1,4
min	1,16	3,58	3,39	1,34	1,14	3,39	3,03	0,98
max	2,45	4,89	4,82	2,01	1,91	4,5	4,01	1,67

Примечание: достоверность различий с показателями здоровых лиц: * — $p < 0,01$. ОП — олигоурический период, ПП — период полиурии, ПР — период реконвалесценции.

Таблица 6

Концентрация тестостерона (нмоль/л) в крови у больных сравниваемых групп при тяжелой форме ГЛПС в динамике болезни

Показатель	Контроль, 1-я группа (n=20)	1-я группа больных (n=13)			Контроль, 2-я группа (n=20)	2-я группа больных (n=12)		
		ОП	ПУ	ПР		ОП	ПУ	ПР
Me	1,86	10,13*	8,6*	6,9	1,53	8,57*	7,16*	5,41*
P25	1,57	9,83	8,41	6,78	1,38	8,36	7,07	5,16
P75	2,0	10,56	8,99	7,17	1,71	9,0	7,38	5,77
min	1,16	8,89	7,77	5,99	1,14	7,9	6,79	4,67
max	2,45	11,02	9,14	8,34	1,91	9,05	7,7	5,94

Примечание: достоверность различий с показателями здоровых лиц: * — $p < 0,01$. ОП — олигоурический период, ПП — период полиурии, ПР — период реконвалесценции.

гормона, однако к выписке из стационара значения пролактина как у женщин 1-й группы при среднетяжелом (Me=10,6; P25=9,05; P75=12,6; $p=0,011$) и тяжелом течении болезни (Me=19,56; P25=18,04; P75=20,6; $p=0,0001$), так и у женщин 2-й группы при среднетяжелой (Me=7,05; P25=6,19; P75=8,21, $p=0,0001$) и тяжелой (Me=10,6; P25=9,67; P75=12,3, $p=0,0001$) форме ГЛПС оставались достоверно выше контроля (табл. 7, 8).

Обсуждение. По данным литературы, при ГЛПС зарегистрированы незначительные изменения в гормональном статусе больных с легкой формой [1, 5],

поэтому интерес представляет изучение гормонального профиля у женщин со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести ГЛПС.

По результатам исследования у женщин при ГЛПС наблюдается значительное угнетение функции щитовидной железы в зависимости от степени тяжести заболевания. Возникающее гипотиреоидное состояние можно объяснить угнетением функции щитовидной железы на фоне инфекции [1]. По мнению других авторов, синдром «низкого Т3», развивающийся при тяжелых заболеваниях, нужно рассматривать как проявление адаптации [1]. Снижение концентрации

Таблица 7

Концентрация пролактина (нг/мл) в крови у пациенток сравнимых групп при среднетяжелой форме ГЛПС в динамике болезни

Показатель	Контроль, 1-я группа (n=20)	1-я группа (n=15)			Контроль, 2-я группа (n=20)	2-я группа (n=12)		
		ОП	ПУ	ПР		ОП	ПУ	ПР
Me	8,96	17,8**	22,6**	10,6*	6,11	8,7**	12,4**	7,05**
P25	8,41	15,5	21,2	9,05	5,65	7,51	10,46	6,19
P75	9,95	21,34	26,1	12,6	6,79	9,02	13,48	8,21
min	7,5	12,6	17,8	7,9	5,01	6,3	8,72	5,9
max	13,2	26,1	28,56	14,3	8,05	10,9	15,3	9,56

Примечание: достоверность различий с показателями здоровых лиц: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$. ОП — олигоурический период, ПП — период полиурии, ПР — период реконвалесценции.

Таблица 7

Концентрация пролактина (нг/мл) в крови у пациенток сравнимых групп при среднетяжелой форме ГЛПС в динамике болезни

Показатель	Контроль, 1-я группа (n=20)	1-я группа (n=15)			Контроль, 2-я группа (n=20)	2-я группа (n=12)		
		ОП	ПУ	ПР		ОП	ПУ	ПР
Me	8,96	17,8**	22,6**	10,6*	6,11	8,7**	12,4**	7,05**
P25	8,41	15,5	21,2	9,05	5,65	7,51	10,46	6,19
P75	9,95	21,34	26,1	12,6	6,79	9,02	13,48	8,21
min	7,5	12,6	17,8	7,9	5,01	6,3	8,72	5,9
max	13,2	26,1	28,56	14,3	8,05	10,9	15,3	9,56

Примечание: достоверность различий с показателями здоровых лиц: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$. ОП — олигоурический период, ПП — период полиурии, ПР — период реконвалесценции.

Таблица 8

Концентрация пролактина (нг/мл) в крови у больных сравнимых групп при тяжелой форме ГЛПС в динамике болезни

Показатель	Контроль, 1-я группа (n=20)	1-я группа (n=12)			Контроль, 2-я группа (n=20)	2-я группа (n=11)		
		ОП	ПУ	ПР		ОП	ПУ	ПР
Me	8,96	21,2**	28,2**	19,56**	6,11	10,03**	15,3**	10,6**
P25	8,41	19,8	26,5	18,04	5,65	8,67	13,9	9,67
P75	9,95	22,4	30,9	20,6	6,79	12,12	16,4	12,3
min	7,5	18,5	23,4	15,9	5,01	8,1	12,7	8,78
max	13,2	25,3	34,3	22,04	8,05	13,2	17,3	13,56

Примечание: достоверность различий с показателями здоровых лиц: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$. ОП — олигоурический период, ПП — период полиурии, ПР — период реконвалесценции.

T3 и FT4 в крови, возможно, связано с токсической уремией, возникающей при ГЛПС [1].

Увеличение ТТГ во II и III периодах болезни, по-видимому, связано с возникающим гипотиреозом по принципу «обратной связи», а также с тем, что ТТГ является провоспалительным гормоном, который стимулирует активацию иммунной системы в целом [1].

У исследуемых женщин регистрировалось повышение концентрации кортизола в крови в разгар болезни, которое можно объяснить развитием адекватной реакции коры надпочечников на внедрение вируса ГЛПС, что обеспечивает адаптационные механизмы в организме при воздействии различных стрессоров [1].

Возможно, изменение гонадотропной функции гипофиза в виде снижения содержания ФСГ и увеличение концентрации ЛГ в крови у больных ГЛПС

связано с гипотрофией аденогипофиза в результате сосудистых нарушений в виде расширения капилляров и венул, последующего интерстициального отека, а также возможного кровоизлияния [8].

Что касается половых стероидов — эстрадиола и прогестерона, предположительно изменение их концентраций в динамике болезни связано с непосредственным повреждающим воздействием вируса ГЛПС на гонады.

В свою очередь, увеличение уровня тестостерона в сыворотке крови пациенток ГЛПС, по-видимому, связано с увеличением его секреции корой надпочечников под действием АКТГ, продукция которого усиливается при данном заболевании и сопровождается активацией противовирусной защиты, поскольку данный гормон стимулирует клеточный иммунитет [1, 5].

У исследуемых пациенток обеих групп на всем протяжении заболевания определялась гиперпролактинемия. Данные литературы свидетельствуют, что в регуляции секреции пролактина участвует серотонинэргический путь; в свою очередь, при ГЛПС увеличивается продукция серотонина, которая, по видимому, приводит к повышению содержания пролактина в сыворотке крови [9, 10]. Также следует отметить, что серотонин оказывает ингибирующее влияние на механизмы обратной связи, что поддерживает гиперпролактинемия. Увеличению секреции пролактина могут способствовать и различные стрессоры, в том числе ГЛПС, как острое заболевание. Более того, установлено, что повышение концентрации в крови эстрогенов, прогестерона и тестостерона приводит к усиленной продукции пролактина [9], что наблюдалось при ГЛПС.

Выводы:

1. Комплексное изучение функционального состояния системы «гипофиз — надпочечники — щитовидная железа — гонады» у женщин различных возрастных групп при ГЛПС позволяет выделить изменения показателей гормонального фона в зависимости от периода и степени тяжести болезни, связанные с воздействием вируса, интоксикацией, их возрастом.

2. У пациенток сравниваемых групп при ГЛПС в периоде олигоурии и полиурии выявлялось компенсаторное увеличение продукции ТТГ по принципу «обратной связи» с постепенной нормализацией в стадии ранней реконвалесценции.

3. При ГЛПС определялась гипофункция щитовидной железы. При среднетяжелой форме болезни в периоде разгара наблюдалось существенное снижение синтеза Т3 и Т4 с восстановлением их значений до нормы в стадии выздоровления, при тяжелом течении — статистически значимое низкое содержание Т3 и Т4 в сыворотке крови сохранялось на всем протяжении заболевания.

4. У исследуемых групп женщин во все периоды ГЛПС определялись достоверно высокие уровни сывороточного кортизола.

5. Гонадотропная функция гипофиза выражалась в снижении секреции ФСГ и повышении продукции ЛГ в динамике заболевания у женщин сравниваемых групп.

6. У исследованных пациенток выявлено увеличение уровня прогестерона и разнонаправленная тенденция в содержании эстрадиола и статистически значимо высокие концентрации тестостерона в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести и периода ГЛПС. У женщин обеих групп на всем протяжении заболевания наблюдалась гиперпролактинемия.

7. У женщин климактерического периода регистрировались чаще и более выраженные сдвиги гормонального профиля, а также длительное восстановление исследованных показателей относительно женщин с сохраненным ритмом менструаций.

Конфликт интересов. Работа выполнена в Центральной научно-исследовательской лаборатории Башкирского государственного медицинского университета. Результаты работы, изложенные в данной статье, для оформления патентов не подавались.

Библиографический список

1. Валишин Д.А. Гормонально-иммунологический статус у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1999. 31 с.
2. Мурзабаева Р.Т. Система интерферона и иммунный статус больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, разработка новых способов терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 46 с.
3. Старостина В.И., Сперанский В.В., Валишин Д.А. Современное представление о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Медицинский вестник Башкортостана. 2008. Т. 1, № 3. С. 57–62.
4. Юдинцева Е.В. Клинико-иммунологическая характеристика и иммунореактивная терапия больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 20 с.
5. Быстровский В.Ф. Функциональное состояние эндокринной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (вопросы патогенеза, клиники и лечения): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1996. 34 с.
6. Жамбурчинова А.Н. Влияние особенностей состояния репродуктивной системы женщин на клиническое течение первичной рожы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005. 21 с.
7. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология. Киев, 2003. 300 с.
8. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Хабаровск, 1994. 300 с.
9. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: рук-во для врачей / И.А. Гилязутдинов, З.Ш. Гилязутдинова, И.М. Боголюбова [и др.]. М., 2006. 416 с.
10. Сидельников Ю.Н. Клинико-патогенетическое и практическое значение нарушений нейроэндокринной регуляции при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1998. 34 с.

Translit

1. Valishin D.A. Gormonal'no-immunologicheskij status u bol'nyh gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1999. 31 s.
2. Murzaeva R.T. Sistema interferona i immunnij status bol'nyh gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom, razrabotka novyh sposobov terapii: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2003. 46 s.
3. Starostina V.I., Speranskij V.V., Valishin D.A. Sovremennoe predstavlenie o patogeneze gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom // Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2008. T. 1, № 3. S. 57–62.
4. Judinceva E.V. Kliniko-immunologicheskaja harakteristika i immunoreaktivnaja terapija bol'nyh gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2009. 20 s.
5. Bystrovskij V.F. Funkcional'noe sostojanie jendokrinnoj sistemy u bol'nyh gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom (voprosy patogeneza, kliniki i lechenija): avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 1996. 34 s.
6. Zhamburchinova A.N. Vlijanie osobennostej sostojanija reproduktivnoj sistemy zhenwin na klinicheskoe techenie pervichnoj rozhi: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2005. 21 s.
7. Tatarchuk T.F., Sol'skij Ja.P. Jendokrinnaia ginekologija. Kiev, 2003. 300 s.
8. Sirotn B.Z. Gemorragicheskaja lihoradka s pochechnym sindromom. Habarovsk, 1994. 300 s.
9. Nejroendokrinnaia patologija v ginekologii i akusherstve: ruk-vo dlja vrachej / I.A. Giljazutdinov, Z.Sh. Giljazutdinova, I.M. Bogoljubova [i dr.]. M., 2006. 416 s.
10. Sidel'nikov Ju.N. Kliniko-patogeneticheskoe i prakticheskoe znachenie narushenij nejroendokrinnoj reguljacji pri gemorragicheskoy lihoradke s pochechnym sindromom: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb., 1998. 34 s.