

Б.А. Федоров, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина, Л.Ф. Шолохов, Е.Л. Диденко

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОГО И ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОГО ЗВЕНЬЕВ НЕЙРО-ЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В И С

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (Иркутск)

Представленные результаты свидетельствуют о том, что функциональное состояние гипофизарно-гонадного и гипофизарно-тиреоидного звеньев нейро-эндокринной регуляции репродуктивной системы у женщин с вирусным гепатитом В и С имеет взаимосвязь с клиническим течением вирусного гепатита, этиологическим фактором, активностью печеночного процесса.

Ключевые слова: нейро-эндокринная система, гепатит

FUNCTIONAL STATE OF PITUITARY-GONADAL AND PITUITARY-THYROID UNITS OF NEUROENDOCRINE REGULATION OF REPRODUCTIVE SYSTEM IN WOMEN WITH VIRAL HEPATITIS B AND C

B.A. Fiodorov, L.I. Kolesnikova, L.V. Sutura, L.F. Sholokhov, E.L. Didenko

Scientific Center of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk

The presented results testify that functional state of pituitary-gonadal and pituitary-thyroid units of neuroendocrinal regulation of reproductive system in women with viral hepatitis B and C interrelates with clinical course of viral hepatitis, ethiological factor, and activity of hepatic process.

Key words: neuroendocrine system, hepatitis

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения функционального состояния гипофизарно-гонадного и гипофизарно-тиреоидного звеньев у женщин репродуктивного возраста, страдающих вирусными гепатитами В и С обусловлена рядом причин.

Во-первых, в настоящее время заболеваемость вирусными гепатитами (ВГ) во многих регионах мира не только не снизилась, но и, наоборот, заметно возросла. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется примерно 50 млн. заболевших вирусным гепатитом В (ВГВ) и от 100 до 200 млн. — вирусным гепатитом С (ВГС). На сегодняшний день в мире насчитывается 350 млн. человек, инфицированных вирусом гепатита В и более 200 млн. — вирусом С. В России таких носителей вируса гепатита В — не менее 5 млн., а вируса С — более 2 млн. человек, из которых 70 — 80 % являются больными ВГС. ВОЗ прогнозирует, что к 2010 г. показатель заболеваемости может утроиться [1, 3]. Неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию поддерживают латентные и малосимптомные формы болезни. Кроме того, расширяется круг внепеченочных вирусных поражений, связанных в первую очередь с ВГВ и ВГС [6].

Во-вторых, изменения в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе, по мнению большинства авторов, являются одним из основных патогенетических механизмов нарушений репродуктивной функции женщин при вирусных гепатитах [2, 7, 8].

В-третьих, многие соматические заболевания, в том числе воспалительные процессы печени, сопровождаются изменением активности щитовидной железы [5]. Известно, что дисфункция щитовидной

железы может стать одной из причин нарушений менструального цикла, ановуляции, бесплодия и др. [4].

Вместе с тем, до сих пор недостаточно четко определено, в каких взаимоотношениях находятся гормональное звено нейро-эндокринной регуляции репродуктивной функции у женщин с вирусными гепатитами В и С в зависимости от клинического течения вирусного гепатита, этиологического фактора, активности воспалительного процесса в печени, что и определило **цель** настоящего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было обследовано 125 женщин репродуктивного возраста. Основную группу составили 90 пациенток, больных вирусными гепатитами В и С. Критериями отбора в исследуемую группу являлись репродуктивный возраст женщин (18 — 40 лет), отсутствие сопутствующей эндокринной патологии. Контрольную группу составили 35 практически здоровых женщин соответствующего возраста. Проведено клиническое и гинекологическое обследование женщин с ВГ. Верификация диагноза вирусного гепатита на основании осмотра гепатологом, жалоб пациенток, клиники, серологических маркеров ВГ, биохимических показателей крови, заключения УЗИ.

Определены концентрации пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), что проводилось радиоиммунологическим методом с использованием тест-систем фирмы «ДИАС» (Рос-

сия) на радиоиммунном анализаторе «Иммунотест» (Россия). Уровни эстрадиола (Е2) и тестостерона (Тс), свободного Т3 (св. Т3) и свободного тироксина (св. Т4) изучались иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Алкор-био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе «Cobos ELL» «USA». С целью оценки активности печеночного процесса у больных ВГ проводили исследование активности сывороточных аминотрансфераз: аланин-аминотрансфераза (АлАТ) и аспартат-аминотрансфераза (АсАТ).

Исследования проводились в лабораториях гинекологической эндокринологии, физиологии и патологии эндокринной системы Учреждения Российской академии медицинских наук Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН и в гепатологическом отделении городской инфекционной клинической больницы г. Иркутска.

В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki).

В оценке результатов исследований использована интегрированная система для комплексного статистического анализа и обработки данных в среде STATISTICA 6.1 Stat-Soft® Inc., США (правообладатель лицензии — Учреждение Российской академии медицинских наук. Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека. Сибирского отделения РАМН). Статистическую значимость сравниваемых показателей с нормальным распре-

делением, которое определялось по критерию согласия Колмогорова — Смирнова, устанавливали с использованием t-критерия Стьюдента для средних величин и F-критерия Фишера для дисперсии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показатели уровней гормонов гипофизарно-гонадной системы у обследуемых пациенток представлены в таблице 1.

Результаты, представленные в таблице 1, свидетельствуют, что у женщин с ОВГ выявлено повышение концентраций ПРЛ, ЛГ, Е2, Тс по сравнению с контрольной группой. Изменение уровня ФСГ в данной группе женщин, по сравнению с контролем, статистически достоверного различия не имело.

У пациенток с хроническим вирусным гепатитом было установлено увеличение концентраций всех исследуемых гормонов ГТС (ПРЛ, ЛГ, ФСГ, Е2, Тс) по сравнению с контрольной группой. При сравнении уровней гормонов гипофизарно-гонадной системы у женщин с острым и хроническим вирусными гепатитами выявлено повышение уровня ФСГ среди пациенток с хроническим течением заболевания. Концентрации ПРЛ, ЛГ и Е2 среди пациенток двух сравниваемых групп имели достоверные изменения дисперсий (F критерий).

Также были оценены уровни гормонов ГТС у пациенток с ОВГ и ХВГ. Данные представлены в таблице 2. Установлено, что у женщин с острым вирусным гепатитом выявлены статистически значимые повышения концентраций Т3, Т4, св. Т3 и снижение св. Т4 по сравнению с контрольной

Таблица 1

Уровень гормонов гипофизарно-гонадной системы у женщин с ОВГ и ХВГ ($M \pm m$)

Группы обследованных пациенток	Гормоны гипофизарно-гонадной системы				
	ПРЛ (мЕД/мл)	ЛГ (мЕД/мл)	ФСГ (мЕД/мл)	Е2 (пмоль/л)	Тс (нМ/л)
ОВГ 1 группа (1) ($n = 48$)	591,2 $\pm$ 104,29	4,2 $\pm$ 0,36	4,3 $\pm$ 0,35	349,0 $\pm$ 38,46	4,4 $\pm$ 0,40
ХВГ 2 группа (2) ($n = 42$)	448,8 $\pm$ 49,78	6,2 $\pm$ 1,07	7,2 $\pm$ 0,66	414,7 $\pm$ 64,19	4,2 $\pm$ 0,47
Контрольная группа (3) ($n = 35$)	262,8 $\pm$ 16,56	3,1 $\pm$ 0,28	4,4 $\pm$ 0,38	214,5 $\pm$ 17,93	1,5 $\pm$ 0,17
Вероятность ошибки по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)	1–3, 2–3	1–3, 2–3	2–3, 1–2	1–3, 2–3	1–3, 2–3
Вероятность ошибки по F-критерию Фишера ($p < 0,05$)	1–2, 1–3, 2–3	2–3, 1–2	2–3, 1–2	1–3, 2–3, 1–2	1–3, 2–3

Примечание: в графе вероятность ошибки приведены номера групп, которые имеют статистически значимые различия.

Таблица 2

Содержание гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у женщин репродуктивного возраста, больных острым и хроническим вирусными гепатитами В и С

Группы обследованных пациенток	Гормоны гипофизарно-тиреоидной системы ($M \pm m$)				
	Т3 (нМ/л)	Т4 (нМ/л)	Св. Т3 (пМ/л)	Св. Т4 (пМ/л)	ТТГ (мЕД/мл)
ОВГ 1 группа ($n = 48$) (1)	2,5 $\pm$ 0,11	164,8 $\pm$ 5,70	6,1 $\pm$ 0,35	14,0 $\pm$ 0,44	2,0 $\pm$ 0,13
ХВГ 2 группа ($n = 42$) (2)	2,3 $\pm$ 0,12	141,0 $\pm$ 6,79	6,2 $\pm$ 0,72	15,4 $\pm$ 1,10	2,0 $\pm$ 0,13
Контрольная группа ($n = 35$) (3)	2,0 $\pm$ 0,07	105,9 $\pm$ 2,77	3,8 $\pm$ 0,12	15,9 $\pm$ 0,36	2,0 $\pm$ 0,13
Вероятность ошибки по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$)	1–3	1–2, 1–3, 2–3	1–3, 2–3	1–3	
Вероятность ошибки по F-критерию Фишера ($p < 0,05$)	1–3, 2–3	1–3, 2–3	1–2, 1–3, 2–3	1–2, 1–3, 2–3	

Примечание: в графе вероятность ошибки приведены номера групп, которые имеют статистически значимые различия.

группой, в тоже время у женщин с хроническим вирусным гепатитом выявлено статистически значимое увеличение только уровней Т4, св.Т3 по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что повышение уровня Т4 у пациенток с ХВГ по сравнению с таковыми у пациенток с ОВГ было менее значительным. Уровень ТТГ среди обследованных женщин 1 и 2 групп статистически значимого различия не имел как по сравнению между собой, так и с контрольной группой.

У женщин с острым течением ВГ уровни гормонов гипофизарно-гонадой и гипофизарно-тиреоидной систем в зависимости от этиологии (ВГВ или ВГС) достоверных различий не имели. При хронической форме ВГ выявлены различия по этиологическому признаку концентраций ФСГ. Уровень ФСГ у женщин с ХВГВ составил $7,4 \pm 0,56$ мЕД/мл, а у пациенток с ХВГС — $5,4 \pm 0,68$ мЕД/мл. Различия статистически достоверное ($p < 0,04$).

Наиболее частым лабораторным признаком, отражающим активность печеночного процесса, является исследование аминотрансфераз. Полученные нами результаты свидетельствуют, что среди женщин, больных острой и хронической формой ВГ активность АлТ и АсТ была почти в 10 раз выше по сравнению контрольной группой. У пациенток с ОВГ уровень ферментов АлТ составил $162,4 \pm 15,83$ мЕ/л, АсТ — $203,5 \pm 27,07$ мЕ/л. Среди женщин с хроническим течением ВГ активность АлТ и АсТ была ниже и равнялась, соответственно, $75,2 \pm 11,90$ мЕ/л и $98,3 \pm 11,90$ мЕ/л. Различия статистически достоверно ($p < 0,001$). Кроме того, у пациенток с ХВГ чаще выявлялась активность аминотрансфераз в пределах реферативных значений, по сравнению с женщинами, имеющими острое течение ВГ. Так, у женщин с хроническим течением ВГ активность АлТ наблюдалась у 12 из 34 пациенток, АсТ — у 10 из 34. При остром течении ВГ нормальная активность АлТ встречалась у 3 из 27, а АсТ — у 2 из 27 пациенток. Различия статистически значимое, χ^2 равен 4,75 ($p < 0,03$).

Нами изучен характер менструальной функции в зависимости от активности аминотрансфераз. У женщин с ХВГ при показателях нормальной активности АлТ и АсТ достоверно реже отмечались клинически выраженные нарушения менструального цикла по сравнению с пациентками, у которых активность данных ферментов была значительно выше нормы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют об изменении функционального состояния гипофизарно-гонадного и гипофизарно-тиреоидного звеньев нейро-эндокринной регуляции репродуктивной системы пациенток, больных гемоконтактным вирусным гепатитом по сравнению со здоровыми женщинами. Характер отклонений в изучаемых звеньях эндокринной регуляции в определенной мере связан с клиническим течением гепатита, этиологическим фактором и активностью печеночного процесса. На наш взгляд, одним из механизмов нарушений гипофизарно-гонадной и гипофизарно-тиреоидной систем могут быть отклонения метаболизма половых гормонов и продукции транспортных белков, секреции холестерина в составе липопротеидов как исходного предшественника биосинтеза андрогенов, эстрогенов и прогестина, которые обусловлены вирусным гепатитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева Н.М. Вирусные гепатиты — прошлое и будущее // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 4, № 2. — С. 39—41.
2. Либова Т.А. Зависимость репродуктивной функции женщин, больных гемоконтактным вирусным гепатитом, от способов его коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2000. — 22 с.
3. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита : практ. рук. : пер. с нем. / Под ред. А.А. Шептулина. — М. : ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — 432 с.
4. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Исламова А.О. Тиреоидный гемостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины: эндокринная гинекология. — Киев, 2003. — Ч. 1. — С. 200—217.
5. Трошина Е.А., Адулхадирова Ф.М. Синдром эутиреоидной патологии (Euthyroid sick syndrome) // Проблемы эндокринологии. — 2001. — Т. 47, № 6. — С. 34—36.
6. Хронический вирусный гепатит / под ред. В.В. Серова, З.Г. Апросиной. — М. : Медицина, 2002. — 384 с.
7. Ярославский В.К. и др. Репродуктивная функция у женщин с гемоконтактным вирусным гепатитом // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 1, № 3. — С. 15—18.
8. Pang Wei Beihua daxue xuebao. Ziran kexue ban // Journal Beihua Univ. Natur. Sciences. — 2000. — Т. 1, N 1. — С. 51—53.

Сведения об авторах

Федоров Борис Александрович — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии НЦ ПЗСиРЧ СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 29-22-07)

Колесникова Любовь Ильинична — член-корр. РАМН, директор НЦ ПЗСиРЧ СО РАМН

Сутурина Лариса Викторовна — д.м.н., профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья НЦ ПЗСиРЧ СО РАМН

Шолохов Леонид Федорович — д.м.н., зав. лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы НЦ ПЗСиРЧ СО РАМН

Диденко Екатерина Леонидовна — лаборант-исследователь лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы НЦ ПЗСиРЧ СО РАМН