

Сведения об авторах статьи:

Пушкарёва Альфия Эдуардовна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина 3. Тел. (347) 240-19-19. E-mail: pushkar967@yandex.ru
Арутюнов Григорий Павлович – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии МФ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: г. Москва, ул. Павловская д.25, корп.13, 8(495) 952-73-77
Хусанова Рита Игоревна – к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека Отдела геномики Института биохимии и генетики УНЦ РАН. Адрес: г.Уфа, ул. Пр.Октября, д.71, (347) 235-60-88
Хуснутдинова Эльза Камилевна – д.б.н., проф. зав. отделом геномики Института биохимии и генетики УНЦ РАН. Адрес: г. Уфа, ул. Пр. Октября, д.71, (347) 235 -60-88

ЛИТЕРАТУРА

1. Хуснутдинова, Э.К. Этногеномика и филогенетические взаимоотношения народов Евразии / Э.К. Хуснутдинова, И.А. Кутуев, Р.И. Хусанова, Б.Б. Юнусбаев [и др.] // Информационный вестник Всероссийского общества генетиков и селекционеров.- 2006. – Т. 10, № 1. – С. 24-40.
2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. М.: «Практика», 1999.– 460 с.
3. A. Guggilam, J.P. Cardinale, N. Mariappan, S. Sriramula, M. Haque, J. Francis. Central TNF inhibition results in attenuated neurohumoral excitation in heart failure: a role for superoxide and nitric oxide. Basic Res. Cardiol. 2011. 106:273 -286.
4. Hai-Feng Zhang, Shuang-Lun Xie, Jing-Feng Wang, Yang-Xin Chen, Yan-Wang, Tu-Cheng Huang. Tumor necrosis factor – alpha G-308A gene polymorphism and coronary heart disease susceptibility: An updated meta-analysis. Thrombosis Reseach.2011. 127:400-405.
5. K.Safranow,V. Dziedzic, R. Rzeuski, E.Czyzycka et al. Plasma concentrations of TNF- α and its soluble receptors sTNFR1 and sTNFR2 in patients with coronary artery disease. Tissue Antigens. 2009.74: 386-392.
6. Mann D.L.: Left ventricular size and shape: determinants of mechanical signal transduction pathways. Heart Fail Rev. 10:95, 2005.
7. Lee C-N., Su Y-N., Cheng W-F., Lin M-T et al. Association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation with congenital heart diseases. Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84:1134-1140.
8. Klerk M., Verhoef P., Clarke R., Blom H et al. MYHFR 677C>T polymorphism and risk of coronary heart disease. Meta-analysis. J Am Med Assoc 2002; 288(16): 2023-2032.
9. Herrmann M., Kindermann I., Muller S., et. al. Relationship of plasma homocysteine with the severity of chronic heart failure. Clin. Chem. 2005; 51:1512-5.
10. Sundstrom J., Sullivan L., Selhub J. et al. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. Eur. Heart J. 2004; 25:523-30.
11. Vasan R.S., Beiser A., D'Agostino R.B., Levy D., Selhub J., Jacques P.F., Rosenberg I.H., Wilson P.W. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. JAMA. 2003; 289: 1251-1257.

УДК 616.9:616.61 – 002.151-022.39-055.2:618.173]-07:577.175.328/823

© А.М. Кутдусова, 2012

А.М. Кутдусова ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздравсоцразвития России, г. Уфа*

Определено содержание гормонов гипофиза и гонад у 33 женщин с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в возрасте от 17 до 45 лет. Наблюдалась гиперкортизолемиа в динамике ГЛПС. В разгар болезни секреция лютеинизирующего гормона и пролактина увеличивалась, а секреция фолликулостимулирующего гормона снижалась с восстановлением их значений в стадии реконвалесценции. Определялись повышенные уровни прогестерона и тестостерона, разнонаправленные тенденции эстрадиола. Нами выявлено нарушение гормональной регуляции в системе гипофиз - гонады у женщин в зависимости от периода и тяжести ГЛПС.

Ключевые слова: гормональный статус, женщины фертильного возраста, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

А.М. Kutdusova HORMONAL STATUS IN WOMEN OF CHILDBEARING AGE WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

We have determined the content of the pituitary hormones and gonads in 33 women with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the age of 17 to 45 years. We observed hypercortisolemia in the dynamics of HFRS. In the height of the disease secretion of luteinizing hormone and prolactin increased and follicle-stimulating hormone decreased with the recovery of their values at the stage of convalescence. We have detected high progesterone and testosterone levels and estradiol levels had differently directed tendencies. We have identified malfunction of hormonal regulation in the system hypophysis - gonads, depending on the period and the severity of the disease.

Key words: hormonal status, women of childbearing age, hemorrhagic fever with renal syndrome.

Согласно ранее проведенным исследованиям при геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) развиваются значительные эндокринные нарушения [1, 2, 3, 9]. Установлена четкая связь между состоянием гормональной системы и степенью тяжести многих инфекционных заболеваний [3, 4,

5, 10]. Имеются единичные публикации по оценке эндокринных изменений при инфекционной патологии у женщин [4, 5]. В то же время у лиц женского пола характер течения ГЛПС в зависимости от их гормонального статуса не изучался.

Целью работы явилось изучение гормональных параметров у женщин фертильного возраста при ГЛПС в зависимости от тяжести и периода болезни.

Материал и методы

Нами проводилось обследование 33 женщин с серологически подтвержденным диагнозом: ГЛПС в возрасте от 17 до 45 лет (средний возраст $33,7 \pm 0,9$ года). Заболевание у 18 больных протекало в среднетяжелой и у 15 - в тяжелой форме. Из исследования исключены больные с патологией эндокринных органов, беременностью и принимающие контрацептивы. В группу контроля включены 20 практически здоровых женщин (средний возраст $28,5 \pm 0,5$ года). Кровь для исследования брали в общепринятые сроки (на 5-7-й и 20-22-й дни менструального цикла) из локтевой вены, утром натощак, в объеме 5 мл. Кровь центрифугировали и сразу замораживали, пробы хранили при температуре -20°C не более 3-х недель. У исследуемых женщин в сыворотке крови методом радиоиммунного анализа определялось содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона, эстрадиола, прогестерона с применением тест

- наборов фирмы Immunotech, Чехия. В качестве описательной статистики использовались медиана, перцентили, минимальные и максимальные значения. Статистическую значимость различий определяли при помощи метода Манна-Уитни и величины коэффициента r .

Результаты

Проведенные нами ранее исследования показали развитие гипопункции щитовидной железы при ГЛПС у женщин как фертильного, так и климактерического возраста, а также на всем протяжении болезни сохранение гиперпролактинемии и высоких значений суточного кортизола [7].

При среднетяжелой форме ГЛПС в олигоурическом периоде выявлено значительное снижение уровня ФСГ (табл. 1) в крови в фолликулярную (ф.ф.) ($p=0,001$) и лютеиновую фазы (л.ф.) ($p=0,004$) менструального цикла с постепенным восстановлением показателей ФСГ до нормы к периоду выздоровления (ф.ф. $\text{Me}=8,98$ мМЕ/мл; $p=0,432$; л.ф. $\text{Me}=5,23$ мМЕ/мл; $p=0,543$). На всем протяжении тяжелого течения ГЛПС наблюдалось более глубокое угнетение синтеза ФСГ ($p<0,01$) (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация ФСГ (мМЕ/мл) в крови у исследуемых женщин со среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС в динамике болезни								
Me (P25%-P75%)	Контроль (n=20)		Среднетяжелая форма ГЛПС (n=14)					
	ф.ф.	л.ф.	ОП		ПП		ПР	
			ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.
Me	9,16	4,95	7,99**	4,5**	8,6*	5,02	8,98	5,23
P25	10,25	4,58	7,23	3,99	7,67	4,55	8,5	4,5
P75	8,17	5,86	8,69	4,6	8,95	5,08	9,06	5,6
min	7,12	3,99	6,34	3,2	6,9	4,04	7,99	3,99
max	13,2	10,4	9,01	5,2	9,5	5,6	10,5	6,34
Me (P25%-P75%)	Контроль (n=20)		Тяжелая форма ГЛПС (n=10)					
	ф.ф.	л.ф.	ОП		ПП		ПР	
			ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.
Me	9,16	4,95	5,3*	3,67*	6,93*	4,53	8,9	5,01
P25	10,25	4,58	4,9	3,4	5,99	3,23	8,12	4,7
P75	8,17	5,86	6,03	5,02	7,4	5,02	9,3	5,5
min	7,12	3,99	4,02	3,01	5,67	2,89	6,77	3,99
max	13,2	10,4	6,06	5,4	8,03	5,14	10,9	6,01

Примечание. Уровень значимости показателей с контрольной группой: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$. ОП- олигоурический период, ПП-период полиурии, ПР-период реконвалесценции, ф.ф.-фолликулярная фаза, л.ф.-лютеиновая фаза менструального цикла (то же примечание к таблицам 2, 3).

При ГЛПС среднетяжелой формы (табл.2) выявлена повышенная концентрация ЛГ (ф.ф.- $\text{Me}=9,3$ мМЕ/мл; л.ф.- $\text{Me}=9,04$ мМЕ/мл) только в ф.ф. ($p=0,046$). В периоде полиурии показатели гормона в обе фазы менструального цикла достоверно повысились ($p<0,01$) и снизились до уровня контроля в стадии реконвалесценции. При тяжелом течении болезни наблюдалось существенное повышение значений ЛГ (табл. 2) в крови в период разгара болезни, восстановление до нормы к стадии выздоровления лишь в люте-

иновую фазу, а в фолликулярную фазу оставались высокими, $p=0,0001$.

У женщин с ГЛПС средней тяжести выявлено достоверное повышение уровня прогестерона в крови в периоды олигоурии и полиурии в обе фазы менструального цикла со снижением до значений контроля в стадии реконвалесценции (табл. 3). При тяжелой форме ГЛПС наблюдалась такая же тенденция, однако к периоду выздоровления уровень гормона был высоким, $p=0,001$ (табл. 3).

Таблица 2

Концентрация ЛГ (мМЕ/мл) в крови у исследуемых женщин со среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС в динамике болезни

Me (P25%-P75%)	Контроль (n=20)		Среднетяжелая форма ГЛПС (n=15)					
	ф.ф.	л.ф.	ОП		ПП		ПР	
			ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.
Me	8,42	8,97	9,3	9,04	10,2*	10,7*	8,6	8,9
P25	7,95	8,06	8,4	8,43	9,45	9,9	7,5	7,7
P75	9,35	9,47	10,9	9,56	11,5	12,6	9,4	9,9
min	6,9	7,56	7,44	6,7	7,9	8,23	6,19	6,9
max	9,81	9,89	12,31	11,78	13,2	14,01	9,87	12,2
Me (P25%-P75%)	Контроль (n=20)		Тяжелая форма ГЛПС (n=12)					
	ф.ф.	л.ф.	ОП		ПП		ПР	
			ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.
Me	8,42	8,97	11,05*	11,46*	13,2*	14,55*	10,3*	9,1
P25	7,95	8,06	9,99	10,08	12,25	12,5	9,53	8,07
P75	9,35	9,47	12,31	12,27	14,16	15,32	11,75	10,6
min	6,9	7,56	8,5	8,12	10,9	11,3	8,4	6,7
max	9,81	9,89	13,2	12,92	14,89	17,2	13,56	13,2

Таблица 3

Концентрация прогестерона (нг/мл) в крови у женщин фертильного возраста со среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС

Me (P25%-P75%)	Контроль (n=20)		Среднетяжелая форма ГЛПС (n=16)					
	ф.ф.	л.ф.	ОП		ПП		ПР	
			ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.
Me	0,61	12,1	1,96**	19,4**	1,59*	16,6*	0,5	11,2
P25	0,28	9,6	1,78	16,9	1,2	14,2	0,23	9,99
P75	0,92	17,01	2,27	20,7	2,1	18,6	1,17	14,5
min	0,01	7,2	1,05	11,2	0,5	10,01	0,02	9,03
max	1,5	17,3	3,12	22,5	2,5	19,8	1,56	17,8
Me (P25%-P75%)	Контроль (n=20)		Тяжелая форма ГЛПС (n=12)					
	ф.ф.	л.ф.	ОП		ПП		ПР	
			ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.	ф.ф.	л.ф.
Me	0,61	12,1	2,04**	22,3**	1,69**	17,4*	0,6	12,7
P25	0,28	9,6	1,69	18,6	1,32	14,3	0,17	10,2
P75	0,92	17,01	2,73	24,4	2,1	19,9	1,11	14,4
min	0,01	7,2	1,3	14,01	1,01	11,8	0,02	9,3
max	1,5	17,3	3,03	27,2	2,5	32,2	1,5	17,8

При изучении содержания эстрадиола в сыворотке крови у пациенток наблюдалась разнонаправленная тенденция (табл. 4). При среднетяжелой форме ГЛПС в период разгара в ф.ф. выявлены достоверно высокие показатели гормона, тогда как в л.ф. уровень эстра-

диола не отличался от значений нормы. В периоде полиурии сохранялась повышенная концентрация гормона в обе фазы менструального цикла, $p=0,0001$, к стадии реконвалесценции снижалась до нормы, $p=0,825$.

Таблица 4

Концентрация эстрадиола (нг/мл) в крови у анализированных пациенток со среднетяжелой и тяжелой формой ГЛПС

Me (P25%-P75%)	Контроль (n=20)		Среднетяжелая форма ГЛПС (n=13)					
	ф.ф.	л.ф.	ОП		ПП		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
P25	78,9	138,5	84,5	140,2	110,4	179,67	82,1	138,2
P75	86,9	145,9	93,5	150,3	113,2	185,8	86,9	145,9
Min	74,1	129,9	80,3	134,9	109,8	169,92	77,9	135,4
Max	95,3	156,6	96,3	159,1	118,2	190,4	93,5	148,9
Me (P25%-P75%)	Контроль (n=20)		Тяжелая форма ГЛПС (n=10)					
	ф.ф.	л.ф.	ОП		ПП		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**
P25	78,9	138,5	77,6	118,34	55,9	110,4	63,12	127,8
P75	86,9	145,9	82,12	123,45	60,12	113,21	70,99	132,0
Min	74,1	129,9	70,9	117,4	54,45	109,9	57,8	118,0
Max	95,3	156,6	85,56	125,1	69,92	118,2	85,56	137,9

При тяжелом течении ГЛПС концентрация эстрадиола в крови была низкой и не достигла нормы к фазе выздоровления (табл. 4).

В разгар болезни выявлен высокий уровень тестостерона в крови при среднетя-

желом и тяжелом течении болезни (табл. 5). В дальнейшем отмечалось постепенное приближение его значений к норме, однако при тяжелом течении ГЛПС значения оставались высокими, $p=0,05$.

Таблица 5

Концентрация тестостерона (нм/л) в крови у женщин со среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС в динамике болезни

Me (P25%-P75%)	Контроль (n=20)	Среднетяжелая форма (n=15)			Тяжелая форма (n=13)		
		ОП	ПП	ПР	ОП	ПП	ПР
Me	1,86	2,5*	2,1*	1,59	2,63*	2,13*	1,2*
P25	1,57	1,77	1,5	1,5	2,01	1,95	1,07
P75	2,0	4,2	3,98	1,82	3,03	2,6	1,53
Min	1,16	1,01	1,26	1,34	1,28	1,2	0,94
Max	2,45	4,6	4,5	2,01	4,2	3,05	1,6

Примечание. Уровень значимости показателей с контрольной группой: * - $p < 0,05$, ОП- олигоурический период, ПП – период полиурии, ПР – период реконвалесценции

Обсуждение

Изменение гонадотропной функции гипофиза в виде снижения содержания ФСГ и увеличения концентрации ЛГ в крови у больных ГЛПС, возможно, связано с гипотрофией аденогипофиза в результате сосудистых нарушений, интерстициального отека, кровоизлияния [8]. Изменение концентраций эстрадиола и прогестерона в динамике болезни, по-видимому, обусловлено повреждающим воздействием вируса на гонады. Повышение уровня тестостерона в крови пациенток с ГЛПС, вероятно, связано с увеличением его секреции корой надпочечников под действием АКТГ, продукция которого усиливается при данной болезни и сопровождается стимуляцией клеточного иммунитета [2].

Нами ранее были получены данные, свидетельствовавшие об активном включении клеточных факторов иммунитета в противовирусную защиту при среднетяжелой форме ГЛПС у женщин. В более ранние сроки ($CD16^+$) - у пациенток репродуктивного периода, что подтверждается и выявлением прямых корреляционных связей средней силы между уровнем эстрадиола, прогестерона, $CD4^+$ и $CD8^+$ -лимфоцитов [6]. Указанные отличия в гормональном статусе и характере иммунного ответа у женщин в репродуктив-

ном периоде отразились в особенностях клинических проявлений ГЛПС. У них отмечалась короткая лихорадка ($p < 0,05$), чаще развивались токсико-инфекционный шок, острая почечная недостаточность ($p < 0,05$), более полное выздоровление к моменту выписки из стационара на фоне более активной ответной реакции иммунной [6] и эндокринной систем на острую вирусную инфекцию.

Выводы

1. Низкая концентрация ФСГ в крови определяется у женщин фертильного возраста при ГЛПС среднетяжелой формы в стадии олигоурии и полиурии, а при тяжелой форме болезни - в периоде выздоровления. Высокие значения ЛГ у исследуемых женщин выявляются при среднетяжелом течении ГЛПС в периоде олигоурии и полиурии с нормализацией в стадии реконвалесценции, при тяжелой форме в периоде выздоровления у женщин фертильного возраста в фолликулярную фазу показатели оставались достоверно высокими.
2. У женщин репродуктивного периода при ГЛПС в зависимости от степени тяжести и периода заболевания возрастает уровень прогестерона и тестостерона в крови и наблюдается разнонаправленная тенденция сдвигов содержания эстрадиола.

Сведения об авторе статьи:

Кутдусова Алия Минзагитовна – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсами дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздравсоцразвития России. Адрес: г. Уфа, ул. Запотоцкого, д.37, корпус 4. E-mail: alityi@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианова, О.Л. Гормональные нарушения у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Уфа, 1998. - 24 с.
2. 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.
3. Валишин, Д.А. Гормонально-иммунологический статус у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1999. - 31 с.
4. Жамбурчинова, А. Н. Влияние особенностей состояния репродуктивной системы женщин на клиническое течение первичной рожи: автореф. дис. ... канд.мед.наук. - СПб., 2005. - 21 с.
5. Зайнутдинова, Г.Х. Взаимосвязь гормональных и иммунологических нарушений при герпетическом кератите у мужчин / Г.Х. Зайнутдинова, В.Б. Мальханов // Вopr. вирусологии. -2004. - №2. - С. 30-32.
6. Кутдусова, А.М. Клинико-иммунологическая характеристика геморрагической лихорадки с почечным синдромом у женщин различных возрастных групп // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012.- Т.8, № 3. - С. 669 – 673.
7. Мурзабаева, Р.Т. Динамика гормонального статуса у женщин различных возрастных групп при геморрагической лихорадке с почечным синдромом/Р.Т. Мурзабаева, А.М. Кутдусова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012, Т.8, №2. - С. 271-277.
8. Сиротин, Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. - Хабаровск, 1994. - 300 с.
9. Старостина, В.И. Современное представление о патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом/В.И. Старостина, В.В.Сперанский, Д.А. Валишин // Медицинский вестник Башкортостана. - 2008. - №3. - С.57 - 62.
10. Татарчук Т.Ф., Сольский Я. П. Эндокринная гинекология. - Киев, 2003. - 300 с.