

УДК 616.36-002/612.018

Е.Л. Чудинова, Л.Ф. Шолохов, Л.И. Колесникова, Б.А. Федоров

**ПЕРЕСТРОЙКА ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОГО ЗВЕНА РЕГУЛЯЦИИ
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ
ГЕПАТИТАМИ****ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (Иркутск)**

В статье представлены результаты изучения уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С с учетом нарушений менструального цикла. Обследовано 77 женщин репродуктивного возраста: 42 пациентки с хроническим течением вирусного гепатита и 35 здоровых. Определены концентрации тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина, свободного трийодтиронина и свободного тироксина. Выявлены различия концентраций некоторых исследуемых гормонов у пациенток с вирусным гепатитом в зависимости от характера менструального цикла.

Ключевые слова: гормоны гипофизарно-тиреоидной системы, хронические парентеральные вирусные гепатиты В и С, менструальный цикл

**RECONSTRUCTION OF HYPOPHYSIAL-THYROID LINK OF REGULATION
OF REPRODUCTIVE SYSTEM IN WOMEN WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS****E.L. Chudinova, L.F. Sholokhov, L.I. Kolesnikova, B.A. Fedorov****Scientific Centre of Family Health Problems and Human Reproduction SB RAMS, Irkutsk**

The article presents the results of a study of levels of hormones of hypophysial-thyroid system in women with parenteral chronic viral hepatitis B and C in the light menstrual disorders. We examined 77 women of reproductive age: 42 patients with chronic viral hepatitis and 35 healthy controls. We determined the concentration of thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine, thyroxine, free triiodothyronine and free thyroxine. We identified some differences in the concentrations of the studied hormones in patients with viral hepatitis depending on the nature of the menstrual cycle.

Key words: hormones of the hypophysial-thyroid system, parenteral chronic viral hepatitis B and C, menstrual cycle

Вирусы гепатита В и С являются основными причинами тяжелого инфекционного заболевания и смерти. Известно, что 57 % случаев цирроза печени и 78 % случаев первичного рака печени, склонных к хронизации, обусловлены инфекцией вируса гепатита В или С. В мире насчитывается около 2000 млн. человек, инфицированных вирусом гепатита В, из которых более 350 млн. инфицированы хронически, и от 500 до 700 тыс. человек ежегодно умирают от инфекции вируса гепатита В. Около 130 – 170 млн. человек хронически инфицируются вирусом гепатита С, и, согласно оценкам, ежегодно от болезней печени, связанных с гепатитом С, умирают более 350 тыс. человек [1, 6].

Особое значение для метаболизма тиреоидных гормонов имеет печень. Это обусловлено высокой скоростью кровотока в ней (1500 мл/мин) и прохождением через сосуды печени около 30 % минутного объема крови. Стенка печеночных капилляров хорошо проницаема для комплексов «белок – тироксин», так как эндотелий здесь формирует межклеточные фенестры. Соотношение «тироксин : трийодтиронин» в печени составляет 420 : 5, в то время как во внепеченочных внутриклеточных пространствах – 100 : 5. Отсюда предполагается, что в печени человека сосредоточено около 30 % внетиреоидного пула тироксина. За одно прохождение тироксина через

печень, около 2 % его количества превращается в трийодтиронин, и подсчитано, что печень в норме обеспечивает образование около 40 % объема дейодированного тироксина во всем организме или около 70 % объема трийодтиронина, образуемого за сутки (36 нмоль/д). Но этот показатель зависит от размера печени (а точнее от количества гепатоцитов), скорости поглощения тироксина гепатоцитами, превалирующим типом дейодиназной активности.

Помимо центральной роли в дейодировании тиреоидных гормонов с образованием их более активных и инактивированных форм, печень выполняет специфические функции, связанные с транспортом и метаболизмом тиреоидных гормонов.

При многих хронических заболеваниях повышен уровень неэстерифицированных жирных кислот в крови, которые (особенно полиненасыщенные жирные кислоты) ингибируют связывание тиреоидных гормонов с транспортными белками крови. Это может быть одной из причин снижения уровня поглощения тироксина гепатоцитами и последующего уменьшения его дейодирования в трийодтиронин. Уменьшение поглощения тироксина гепатоцитами имеет место также при гипоальбуминемии.

Тканевой тиреоидный статус зависит не только от секреции тироксина, но также и от

уровня метаболизма тиреоидных гормонов, доставки трийодтиронина к ядерным рецепторам и распределения и функционирования самих тиреоидных рецепторов. Следовательно, реализация эффектов тиреоидных гормонов зависит от функций печени.

Многие соматические заболевания, в том числе воспалительные процессы печени сопровождаются изменением активности щитовидной железы. Известно, что гормоны гипофизарно-тиреоидной системы необходимы для нормального функционирования всех органов и систем организма, в том числе и репродуктивной, регулируя процессы их развития, созревания и специализации. В связи с этим дисфункция щитовидной железы может стать одной из причин нарушений менструального цикла, ановуляции, бесплодия и др.

Цель настоящего исследования — определение особенностей состояния гипофизарно-тиреоидной системы у женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С в зависимости от характера менструального цикла.

МЕТОДИКА

Всего было обследовано 77 женщин репродуктивного возраста. Основную группу (1) составили 42 пациентки (средний возраст — $29,4 \pm 2,4$ лет), больные хроническими вирусными гепатитами В и С (ХВГ) в стадии обострения. Критериями отбора в исследуемую группу являлись репродуктивный возраст женщин (18–40 лет), отсутствие сопутствующей эндокринной патологии. Проведено клиническое и гинекологическое обследование женщин с вирусным гепатитом. Верификация диагноза вирусного гепатита была осуществлена на основании осмотра гепатологом, жалоб пациенток, клинических признаков, серологических маркеров ВГ, биохимических показателей крови, заключения УЗИ.

В зависимости от течения менструального цикла среди пациенток с ХВГ были выделены две подгруппы. Подгруппу 1а составили пациентки, у которых при заболевании клинических проявлений нарушений менструального цикла не было

установлено. В подгруппу 1б вошли женщины, у которых были отмечены клинически выраженные нарушения менструальной функции. Данные нарушения проявлялись в виде задержки менструаций от нескольких дней до 2–3 недель, аменореи, обильных или скудных менструаций. До заболевания вирусным гепатитом у обследованных женщин отклонений в менструальном цикле не отмечалось.

Контрольную группу (2) составили 35 практически здоровых женщин соответствующего возраста.

Определены концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), что проводилось радиоиммунологическим методом с использованием тест-систем фирмы «ДИАС» (Россия) на радиоиммунном анализаторе «Иммунотест» (Россия). Уровни свободного трийодтиронина (св. Т3) и свободного тироксина (св. Т4) изучались иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе «Cobos ELL» (США).

Исследования проводились в лабораториях гинекологической эндокринологии, физиологии и патологии эндокринной системы ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО 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 — ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН). Статистическую значимость сравниваемых показателей с нормальным распределением, которое определялось по критерию согласия Колмогорова — Смирнова, устанавливались с использованием t-критерия Стьюдента для средних величин, F-критерия Фишера для дисперсии и

Таблица 1

Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у женщин репродуктивного возраста с парентеральными хроническими вирусными гепатитами в зависимости от характера менструального цикла

| Группы обследованных пациенток | Тиреоидные гормоны | | | | | |
|----------------------------------|-----------------------|---------------|------------------------|------------------------|-----------------|---|
| | Т3 (нМ/л) | Т4 (нМ/л) | св. Т3 (пМ/л) | св. Т4 (пМ/л) | ТТГ (мЕД/мл) | |
| 1-я группа, основная (n = 42) | 2,3 ± 0,12 | 141,0 ± 6,79 | 6,3 ± 0,72 | 15,4 ± 1,10 | 2,0 ± 0,13 | |
| подгруппа 1а (n = 22) | 2,5 ± 0,17 | 147,8 ± 10,98 | 6,2 ± 1,25 | 17,2 ± 1,91 | 2,0 ± 0,16 | |
| подгруппа 1б (n = 20) | 2,0 ± 0,15 | 134,0 ± 7,94 | 6,0 ± 0,60 | 13,6 ± 0,71 | 2,1 ± 0,22 | |
| 2-я группа, контрольная (n = 35) | 2,0 ± 0,07 | 105,9 ± 2,77 | 3,8 ± 0,12 | 15,9 ± 0,36 | 2,0 ± 0,13 | |
| Достоверность* | P _i < 0,05 | 1а-2; 1а-1б | 1-2; 1а-2, 1б-2 | 1-2; 1а-2; 1б-2 | 1б-2 | — |
| | P _f < 0,05 | 1-2; 1а-2 | 1-2; 1а-2; 1б-2; 1а-1б | 1-2; 1а-2; 1б-2; 1а-1б | 1-2; 1а-2; 1б-2 | — |

Примечание: * — приведены номера групп, которые имеют статистически значимые различия.

R-коэффициента корреляции Пирсона при уровне значимости $\alpha = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе работы были оценены уровни гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у обследуемых женщин (табл. 1). У пациенток с ХВГ выявлено статистически значимое увеличение только уровней Т4 и св. Т3 по сравнению с контрольной группой. Уровень ТТГ среди обследованных женщин по сравнению с контрольной группой статистически значимого различия не имел.

Анализируя корреляционную зависимость уровней общих тиреоидных гормонов и их свободных фракций было установлено, что у пациенток с ХВГ появляется тесная прямая корреляционная связь между Т4 и св. Т4. Коэффициент корреляции равен $r = +0,52$ ($p < 0,001$).

На втором этапе работы были оценены уровни гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у пациенток с ХВГ с учетом характера менструального цикла (табл. 1).

У женщин с ХВГ и ненарушенным менструальным циклом (подгруппа 1а) установлено, что показатели уровней Т3, Т4, св. Т3 статистически выше по t- и F-критериям, чем у пациенток контрольной группы, а у женщин с ХВГ и нарушенным менструальным циклом (подгруппа 1б) выявлено статистически достоверное повышение концентраций Т4, св. Т3 и снижение уровня св. Т4 по t- и F-критериям, по сравнению с контрольной группой.

Особенностью изменений концентрации тиреоидных гормонов среди женщин с ХВГ в подгруппах 1а и 1б является то, что у пациенток подгруппы 1а средний показатель Т3 выше, чем у женщин подгруппы 1б.

У женщин контрольной группы устойчивых корреляционных связей между гормонами гипофизарно-тиреоидной системы не выявлено. У женщин, больных ХВГ, в подгруппах 1а и 1б установлена статистически значимая положительная корреляционная связь между Т3 и Т4 — соответственно, $r = +0,7$ ($p < 0,001$) и $r = +0,7$ ($p < 0,001$). У пациенток с ХВГ в подгруппе 1а выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь между ТТГ и Т4, $r = -0,43$ ($p < 0,01$).

Таким образом, у женщин с ХВГ в подгруппе с нормальным менструальным циклом наблюдается значимая положительная корреляционная связь между Т3 и Т4. У пациенток с ХВГ в подгруппе с нарушенным менструальным циклом появилась новая корреляционная связь между ТТГ и Т4 (подгруппа 1б). Следует отметить, что в подгруппе 1б сохраняется высокая положительная связь между Т3 и Т4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют об изменении функционального состояния гипо-

физарно-тиреоидного звена нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы пациенток, больных гемоконтактным хроническим вирусным гепатитом по сравнению со здоровыми женщинами. Характер отклонений в изучаемых звеньях эндокринной регуляции в определенной мере связан с этиологическим фактором и активностью печеночного процесса.

Все варианты синдрома эутиреоидной патологии, свидетельствующие о дифференцированном изменении функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы, наблюдаются у пациенток с различными клиническими проявлениями хронического вирусного гепатита и, вероятно, связаны с разнородностью длительности и тяжести его течения. Вместе с этим установлено, что наиболее значимые изменения уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у женщин наблюдаются при хроническом течении вирусного гепатита, сопровождающимся нарушением менструального цикла.

Результаты исследований свидетельствуют о необходимости оценки гормональных изменений у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами для ранней диагностики нарушений менструальной функции и последующей ее патогенетически обоснованной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асратян А.А., Исаева О.В., Михайлов М.И. Тенденция и анализ эпидемической ситуации по парентеральным вирусным гепатитам В и С в РФ и отдельных регионах // Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2005. — № 4. — С. 40 — 45.
2. Виноградов Н.А. Изменение синтеза оксида азота, содержания адренокортикотропного гормона и кортизола в крови при вирусном гепатите В // Клиническая медицина. — 2001. — Т. 79, № 11. — С. 47 — 51.
3. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Т.М. Игнатова [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2001. — № 2. — С. 13 — 18.
4. Лок А.С. Хронический гепатит В: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2007. — Т. 9, № 4. — С. 292 — 329.
5. Маркеры вируса гепатита С в ткани печени, сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С и внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Н.В. Бушуева, П.Е. Крель, Е.И. Исаева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2005. — Т. 15, № 2. — С. 73 — 81.
6. Онищенко Г.Г., Дементьева Л.А. Распространение вирусных гепатитов как угроза национальной безопасности // Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2003. — № 4. — С. 93 — 99.

7. Показатели обмена серотонина у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени / А.С. Алексеева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2008. — Т. 146, № 11. — С. 512–514.

8. Состояние гормонально-метаболического гомеостаза у женщин репродуктивного возрас-

та с вирусным гепатитом В и С / Б.А. Федоров, Л.И. Колесникова, Л.В. Сутурина, Л.Ф. Шолохов [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 2. — С. 157–160.

9. Фролькис Л.С. Исследование гормонального профиля // Справочник фельдшера и акушерки. — 2009. — № 5. — С. 34–47.

Сведения об авторах

Чудинова Екатерина Леонидовна – лаборант-исследователь лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-73-67, факс: 8 (3952) 20-76-36; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Шолохов Леонид Федорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Колесникова Любовь Ильинична – член-корр. РАМН, профессор, доктор медицинских наук, директор ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН

Федоров Борис Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН