

СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗАРНО-ЯИЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ

Борис Александрович ФЕДОРОВ, Любовь Ильинична КОЛЕСНИКОВА, Лариса Викторовна СУТУРИНА, Леонид Федорович ШОЛОХОВ

ГУ Научный Центр медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Цель — изучить уровни гормонов гипофизарно-яичниковой системы у женщин с вирусным гепатитом, с учетом нарушений менструального цикла. Обследовано 125 женщин репродуктивного возраста: 90 пациенток с вирусным гепатитом и 35 здоровых. Определены концентрации пролактина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, эстрадиола и тестостерона в сыворотке крови. Выявлены различия уровней гонадотропных и стероидных гормонов у пациенток с острым и с хроническим вирусным гепатитом по сравнению с контролем. Установлены различия концентраций некоторых гонадотропных и стероидных гормонов, а также корреляционных связей между ними у пациенток с вирусным гепатитом, которые имели нарушения менструального цикла, возникшие на фоне основного заболевания, и без них. Вирусный гепатит изменяет концентрации гормонов гипофизарно-яичниковой системы и приводит к нарушениям менструального цикла.

Ключевые слова: гормоны гипофизарно-яичниковой системы, вирусный гепатит, менструальный цикл.

Введение

Значение гипофизарно-яичниковой системы (ГЯС) в регуляции репродуктивной функции женщин является общепризнанным. Множество причин, к которым относят заболевания печени, прежде всего вирусный гепатит (ВГ), приводят к нарушениям в функционировании ГЯС. Изменения в различных звеньях гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, по мнению большинства авторов, являются основными патогенетическими механизмами нарушений репродуктивной функции женщин при вирусных гепатитах [1, 2]. Сведения о секреции гонадотропинов и стероидных гормонов у женщин с вирусными гепатитами достаточно разноречивы, показатели уровней гормонов ГЯС при вирусном гепатите порой рассматриваются без оценки состояния репродуктивной функции. Не всегда учитываются возможные взаимосвязи между гормонами гипофизарно-яичниковой системы у пациенток с вирусным гепатитом в зависимости от характера менструальной функции [3–6]. Между тем изменения концентрации гонадотропных и стероидных гормонов могут приводить к аномалиям менструального цикла, бесплодию и др. [7, 8].

Цель — изучение гонадотропной и стероидпродуцирующей функции гипофизарно-яичниковой системы у женщин репродуктивного возраста, больных острой и хронической формами вирусных гепатитов В и С, с учетом нарушений менструального цикла.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились в лаборатории гинекологической эндокринологии, лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ГУ Научный центр медицинской экологии Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН и на базе гепатологического отделения городской инфекционной клинической больницы г. Иркутска.

Проведено клиническое и гинекологическое обследование женщин с ВГ. Определение концентраций пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) проводилось радиоиммунологическим методом с использованием тест-систем фирмы «ДИАС» (Россия) на радиоиммунном анализаторе «Иммунотест» (Россия). Концентрации эстрадиола и тестостерона изучались иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Алкор-био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе «Cobos ELL» (США).

Всего было обследовано 125 женщин репродуктивного возраста (18–42 лет). Основную группу составили 90 пациенток, больных вирусными гепатитами В и С. В контрольной группе обследовано 35 практически здоровых женщин без патологии ГЯС и нарушений менструального цикла.

На первом этапе исследования в зависимости от характера течения вирусного гепатита все обследуемые распределены на две группы.

1 группу составили 48 женщин (средний

Федоров Б.А. — канд.м.н., старш.н.с. лаб. гинекологической эндокринологии, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Колесникова Л.И. — д.м.н., член-корр РАМН, директор, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Сутурина Л.В. — д.м.н., профессор, руководитель лаб. гинекологической эндокринологии, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Шолохов Л.Ф. — д.м.н., руководитель лаб. физиологии и патологии эндокринной системы, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

возраст $25,5 \pm 2,5$ лет), находящихся в периоде разгара острого вирусного гепатита (ОВГ), протекавшего в желтушной цитолитической форме (типичной), с клинически выраженными проявлениями, средне-тяжелой и тяжелой степени тяжести.

Во 2 группу вошли 42 пациентки (средний возраст $29,4 \pm 2,4$ лет) с хроническим течением вирусного гепатита (ХВГ) с длительностью заболевания от 1 до 12 лет, с различным индексом гистологической активности, стадией фиброза, фазой репликации или интеграции.

На втором этапе в зависимости от течения менструального цикла среди пациенток как с ОВГ, так и с ХВГ были выделены две подгруппы. Подгруппы 1а и 2а составили пациентки, у которых при ВГ клинических проявлений нарушений менструального цикла не было. В подгруппу 1б и 2б вошли женщины, у которых на фоне заболевания ВГ появились клинически выраженные нарушения менструальной функции (задержки месячных от нескольких дней до 2-3 недель, вплоть до аменореи, обильные или скудные менструации). До заболевания ВГ у обследованных женщин отклонений менструаций отмечено не было.

В оценке результатов исследований использована интегрированная система для комплексного статистического анализа и обработки данных в среде Windows Statistica 6.0 (StatSoft® Inc., США). Статистическую значимость различий сравниваемых показателей с нормальным распределением, которое определялось по

критерию согласия Колмогорова-Смирнова, устанавливали с использованием t-критерия Стьюдента для средних величин и F-критерия Фишера для дисперсии при уровне значимости $\alpha = 0,05$. Взаимосвязи между исследуемыми параметрами определяли с помощью вычисления R-коэффициента корреляции Пирсона и считали значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели уровней гормонов гипофизарно-яичниковой системы у обследуемых пациенток на первом этапе исследования представлены в **таблице 1**. Из таблицы видно, что у женщин с ОВГ выявлено повышение, в пределах реферативных значений, концентраций пролактина, ЛГ, эстрадиола и тестостерона по сравнению с контрольной группой. Изменение уровня ФСГ в данной группе женщин по сравнению с контролем не было статистически значимым.

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

Таблица 1

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

Группы обследованных пациентов	Гормоны гипофизарно-яичниковой системы				
	Пролактин (мЕД/мл)	ЛГ (мЕД/мл)	ФСГ (мЕД/мл)	Эстрадиол (пмоль/л)	Тестостерон (нмоль/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 = 41	$448,8 \pm 49,78$	$6,2 \pm 1,07$	$7,2 \pm 0,66$	$414,7 \pm 64,19$	$4,2 \pm 0,47$
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: здесь и в **табл. 2:** в графах «Вероятность ошибки» приведены номера групп, которые имеют статистически значимые различия.

При анализе взаимозависимости между гормонами гипофизарно-яичниковой системы среди пациенток с острым и хроническим ВГ были выявлены как общие, так и различные для этих групп корреляционные связи. Среди женщин, больных ВГ, установлена общая прямая корреляционная взаимосвязь между содержанием ЛГ и ФСГ, а также эстрадиола и тестостерона. У пациенток с ОВГ соответствующие коэффициенты корреляции составили $r = +0,35$ ($p < 0,02$) и $r = +0,60$ ($p < 0,001$), а у больных с ХВГ — $r = +0,41$ ($p < 0,01$) и $r = +0,39$ ($p < 0,01$).

У пациенток с хроническими вирусными гепатитами также установлена дополнительная взаимозависимость между содержанием ЛГ и эстрадиола, $r = +0,63$ ($p < 0,001$). В контрольной группе выявлена корреляционная зависимость между содержанием ФСГ и тестостерона при $r = -0,5$ ($p < 0,006$).

Таким образом, полученные результаты исследований свидетельствуют, что у женщин с острым или хроническим течением вирусного гепатита имеются различия как в концентрациях гонадотропных и стероидных гормонов гипофизарно-яичниковой системы, так и особенностях взаимозависимостей между ними.

На втором этапе исследования изучены концентрации гормонов ГЯС у женщин с острым

и хроническим ВГ в зависимости от характера менструального цикла (табл. 2).

Представленные в таблице результаты исследований свидетельствуют о том, что у женщин с острым вирусным гепатитом без клинически выраженных нарушений менструального цикла (подгруппа 1а) наблюдается повышение уровня пролактина, эстрадиола и тестостерона по сравнению с контрольной группой. У пациенток с ОВГ и клинически выраженными отклонениями менструальной функции (подгруппа 1б) выявлено увеличение содержания ЛГ по сравнению с контрольной группой.

При сравнении концентрации гормонов ГЯС у женщин с ОВГ в подгруппах 1а и 1б установлено более низкое среднее значение содержания ФСГ у пациенток подгруппы 1а, уровни пролактина, эстрадиола и тестостерона в сравниваемых подгруппах имеют различия дисперсий.

Среди женщин с ХВГ независимо от характера менструального цикла (подгруппы 2а и 2б) показатели уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола и тестостерона достоверно выше, чем у пациенток контрольной группы. Повышение концентрации пролактина установлено только у женщин подгруппы 2а. При сравнении концентрации гонадотропных гормонов в подгруппах 2а и 2б выявлено достоверное понижение

Таблица 2

Уровень гормонов гипофизарно-яичниковой системы у женщин с ВГ в зависимости от характера менструального цикла ($M \pm m$)

Группы обследованных пациентов		Гормоны гипофизарно-яичниковой системы				
		Пролактин (мЕД/мл)	ЛГ (мЕД/мл)	ФСГ (мЕД/мл)	Эстрадиол (пмоль/л)	Тестостерон (нмоль/л)
ОВГ, 1 группа (1), n = 48	Подгруппа 1а, n = 21	600,4 ± 113,10	3,9 ± 0,49	3,5 ± 0,43	415,1 ± 63,72	4,6 ± 0,60
	Подгруппа 1б, n = 27	611,2 ± 84,67	4,5 ± 0,61	5,0 ± 0,59	288,6 ± 34,25	4,1 ± 0,35
ХВГ, 2 группа (2), n = 41	Подгруппа 2а, n = 22	569,6 ± 80,80	7,5 ± 1,80	7,5 ± 0,94	393,1 ± 94,34	3,9 ± 0,60
	Подгруппа 2б, n = 19	302,4 ± 32,93	4,7 ± 0,93	6,7 ± 0,94	427,1 ± 79,89	4,4 ± 0,77
Контрольная группа (3)	3, n = 35	262,8 ± 16,56	3,1 ± 0,28	4,4 ± 0,38	214,5 ± 17,93	1,5 ± 0,17
Вероятность ошибки по t-критерию Стьюдента $p < 0,05$		1а-3, 1б-3, 2а-3, 1б-2б, 2а-2б	1б-3, 2а-3, 2б-3,	2а-3, 2б-3, 1а-1б, 1а-2а	1а-3, 1б-3, 2а-3, 2б-3	1а-3, 1б-3, 2а-3 2б-3
Вероятность ошибки по F-критерию Фишера $p < 0,05$		1а-3, 2а-3, 1б-2б, 2а-2б, 1а-1б 1а-2а, 1б-2б	1б-3, 2а-3, 2б-3, 2а-2б, 1а-2а	2а-3, 2б-3, 1а-2а, 1б-2б	1а-3, 2а-3, 2б-3, 1а-1б	1а-3, 1а-1б 2а-3 2б-3,

уровня пролактина у пациенток подгруппы 2б. Содержание ЛГ в соответствующих подгруппах имело статистическое различие дисперсий.

Для выявления взаимосвязи между содержанием гонадотропных и стероидных гормонов гипофизарно-яичниковой системы у женщин в выделенных подгруппах был использован корреляционный анализ.

У пациенток с ОВГ в подгруппе 1а статистически значимая положительная корреляционная связь выявлена между концентрациями ЛГ и ФСГ ($r = +0,44$, $p < 0,05$), эстрадиола и тестостерона ($r = +0,42$, $p < 0,03$). У женщин в подгруппе 1б статистически значимая положительная корреляционная связь установлена между содержанием пролактина и ЛГ, ФСГ, тестостерона и эстрадиола, коэффициенты корреляции составили соответственно $r = +0,45$ ($p < 0,03$), $r = +0,58$ ($p < 0,004$), $r = +0,62$ ($p < 0,001$) и $r = +0,58$ ($p < 0,002$). Кроме того, выявлена прямая корреляционная связь между уровнем эстрадиола и тестостерона, $r = +0,81$ ($p < 0,001$).

У женщин, больных ХВГ, в подгруппе 2а определена статистически значимая положительная корреляционная связь между содержанием ЛГ и эстрадиола, а также ФСГ и эстрадиола, соответствующие коэффициенты корреляции равны $r = +0,84$ ($p < 0,001$) и $r = +0,49$ ($p < 0,02$). У женщин с ХВГ в 2б подгруппе выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь между концентрациями эстрадиола и тестостерона при $r = +0,71$ ($p < 0,001$). Полученные результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что существуют особенности взаимосвязей между гормонами гипофизарно-яичниковой системы у пациенток с нарушением менструального цикла как при ОВГ, так и при ХВГ.

Заключение

Таким образом, полученные нами данные о концентрациях гонадотропных и стероидных гормонов у женщин репродуктивного возраста, больных с гемоконтактным вирусным гепатитом, свидетельствуют о существенном изменении функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы по сравнению с практически здоровыми женщинами. Наибольшие изменения показателей уровней гормонов ГЯС выявлены у женщин с ХВГ.

При сравнительной оценке состояния ГЯС у женщин с различным клиническим течением вирусного гепатита между собой выявлены определенные особенности, о чем свидетельствуют разнонаправленные изменения концен-

траций некоторых гормонов (пролактина, ЛГ, ФСГ, эстрадиола) и различия их корреляционных взаимосвязей.

Показатели гормонов ГЯС и анализ их корреляционных связей у пациенток как с острым, так и с хроническим вирусным гепатитом свидетельствуют о различии функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы в зависимости от характера менструального цикла.

На наш взгляд, у женщин, больных вирусным гепатитом, одним из патогенетических механизмов нарушения менструальной функции являются отклонения в системе нейроэндокринной регуляции, обусловленные основным заболеванием.

Литература

1. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей // Практич. рук.: Пер. с англ.. М.: Гостар Медицина, 1999. 864.
2. *Sherlok Sh., Duli J.* Diseases of the liver and biliary system: Practical guidelines: Translation from English. M.: Goetar Medicine, 1999. 864.
3. Эндокринные проявления системных заболеваний: пер. с англ./ под. ред. Д. Федермана. М.: Медицина, 1982. 256.
4. *Endocrine manifestations of system disease: Translation from English. Ed. D. Federman.* M.: Medicine, 1982. 256.
5. Зуйка Л.А., Торопчанина Н.А., Ноздрунова Т.А. Содержание гонадотропинов и половых стероидов в плазме крови женщин, больных вирусным гепатитом // Проблемы гинекологии, физиологической и патологической перинатологии. Рига: Звайгнеше, 1981. 38-40.
6. *Zuika L.A., Toropchanina N.A., Nozdrunova T.A.* Content of gonadotropines and sex steroids in blood plasma in women with viral hepatitis // Problems of gynecology, physiological and pathologic perinatology. Riga: Zvaigeneze, 1981. 38-40.
7. Либова Т.А. Зависимость репродуктивной функции женщин, больных гемоконтактным вирусным гепатитом, от способов его коррекции // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. С-Пб., 2000.
8. *Libova T.A.* Relationship of reproductive function of females with hemocontact viral hepatitis with method of its correction: author's abstract of dissertation for PhD Degree. S-Pb., 2000.
9. Ярославский В.К., Яковлев А.А., Либова Т.А., Солитан И.Б. Репродуктивная функция у женщин с гемоконтактным вирусным гепатитом // Российский вестник акушера-гинеколога. 2001. 1. (3). 15-18.
10. *Yaroslavsky V.K., Yakovlev A.A., Libova T.A., Solitan E.B.* Reproductive function in females with hemocontact viral hepatitis // Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2001. 1 (3). 15-18.
11. Кетмай В.М., Рональд А. Патофизиология эндокринной системы. С-Пб.: Невский диалект, 2001. 329.

Kettyl W.M., Ronald A. Pathophysiology of endocrine system: Translation from English. S-Pb.: Nevskii dialekt, 2001. 329.

7. Wei P. Beihua daxue xuebao. Ziran kexue ban. // J. Beihua Univ. Natur. Sci. 2000. 1 (1). 51-53.

8. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: Медицинское информационное агентство, 1997. 768.

Vikhlyayeva E.M. Guidelines to endocrine gynecology. M.: Medical information agency, 1997. 768.

STATE OF PITUITARY-OVARIAN SYSTEM IN WOMEN WITH VIRUS HEPATITES AND MENSTRUAL DISORDERS

Boris Aleksandrovich FEDOROV, Lubov Ilinichna KOLESNIKOVA, Larisa Victorovna SUTURINA, Leonid Fedorovich SHOLOKHOV

*Scientific Centre of Medical Ecology ESSC SD RAMS
16, Timiriazeva str., Irkutsk, 664003*

Objective: to study levels of hormones of pituitary-ovarian system in women with viral hepatitis and menstrual disorders. We examined 125 women of reproductive age: 90 patients with viral hepatitis and 35 healthy subjects. We measured concentrations of hormones: prolactin, luteinizing and follicle-stimulating hormones, estradiol, and testosterone. We used Student's test, Fisher's ratio test, and correlation Pearson coefficient at significance level of $\alpha = 0.05$. We revealed differences of levels of gonadotropic and steroid hormones in patients with acute and chronic viral hepatitis vs the controls. There have been determined differences in concentrations of some gonadotropic and steroid hormones in patients with viral hepatitis who had menstrual disorders and in women without menstrual disorders. We observed differences in correlation ratio between hormones of pituitary-ovarian system in the studied groups. Viral hepatitis causes changes of values of hormones concentrations of pituitary-ovarian system and leads to the menstrual disorders.

Key words: hormones of pituitary-ovarian system, viral hepatitis, menstrual cycle.

Fedorov B.A. – senior research worker, laboratory of gynaecological endocrinology, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Kolesnikova L.I. – M.D., correspondent member of Russian Academy of Medical Science, Director, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Suturina L.V. – M.D., professor, head of laboratory of gynaecological endocrinology, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Sholokhov L.F. – M.D., head of laboratory of physiology and pathology of endocrine system, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru