

УДК 616-092:612.43:616.36-02.1

## ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ГЕПАТИТОМ А

Шолохов Л.Ф., Колесникова Л.И., Чудинова Е.Л., Власов Б.Я.,  
Федоров Б.А., Рашидова М.А.

*ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения  
Российской академии медицинских наук, Иркутск, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru*

Проведена оценка функционального состояния гипофизарно-тиреоидного звена системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных острым гепатитом А. Были исследованы концентрации гормонов гипофизарно-тиреоидной системы: тироксина, свободного тироксина, трийодтиронина, свободного трийодтиронина, тиреотропного гормона. Также были рассчитаны универсальные тиреоидные индексы: индекс периферической конверсии, индекс прогрессирующей периферической конверсии, интегральный тиреоидный индекс и другие. Анализ полученных данных показал, что увеличение периферических гормонов гипофизарно-тиреоидной системы при заболевании вирусным гепатитом А идет в большей степени за счет тироксина. Также установлено, что наиболее выраженная конверсия периферических гормонов смещается в сторону образования наиболее активного метаболита – свободного трийодтиронина. Несмотря на выявленные значимые изменения периферической конверсии тиреоидных гормонов, интегральный тиреоидный индекс не изменяется. Полученные данные свидетельствуют об особенностях перестройки в функционировании гипофизарно-тиреоидной системы в условиях острого воздействия вируса гепатита А, что необходимо учитывать при коррекции данных нарушений системы нейроэндокринной регуляции.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит А, гипофизарно-тиреоидная система, тиреоидные индексы

## ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL STATE OF THE PITUITARY-THYROID SYSTEM AT WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ACUTE HEPATITIS A

Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I., Chudinova E.L., Vlasov B.Y.,  
Fedorov B.A., Rashidova M.A.

*Establishment of Russian academy of medical sciences Scientific Centre of the family health and human  
reproduction problems of Siberian branch Russian academy of medical sciences,  
Irkutsk, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru*

We did analysis of the functional state of the pituitary-thyroid system at women of reproductive age with acute hepatitis A. We conducted a medical examination 47 women of reproductive age – 19 patients with acute hepatitis A and 28 healthy women without endocrine pathology. Concentration of hormones of the pituitary-thyroid system (total and free thyroxine, total and free triiodothyronine, thyroid-stimulating hormone) were investigated. We calculated thyroid indices: index of peripheral conversion, index progressive peripheral conversion, integral thyroid index and other. Analysis of the data showed that the increase in peripheral hormones of the pituitary-thyroid system in hepatitis A disease is largely due to thyroxine. It is also established that the most pronounced conversion of peripheral hormones is displaced towards education free triiodothyronine. Despite the significant changes identified by peripheral conversion of thyroid hormones, thyroid integral index is not changed. The obtained data testify to features of the restructuring in the functioning of the pituitary-thyroid system at a disease of an acute hepatitis A. These changes influence reproductive function of young women, therefore we consider they need to be corrected.

**Keywords:** hepatitis A, pituitary-thyroid system, thyroid indices

Вирусный гепатит А (ВГА) – это классический антропоноз, когда единственным резервуаром возбудителя инфекции является сам человек [11]. Несмотря на тот факт, что в большинстве случаев ВГА представляет собой острую, но доброкачественную инфекцию, протекающую без тяжелых осложнений, появились сведения о фульминантной форме инфекции и учащении случаев ВГА с затяжным течением и возвратными формами [6]. Следует отметить, что патогенетические механизмы многоволновых и возвратных форм до настоящего времени недостаточно изучены. В последние годы, благодаря активному развитию инновационных технологий рас-

ширились наши представления о патогенезе данного заболевания, апробированы и внедрены алгоритмы его лечения с применением современных лекарственных средств, однако проблема вирусных гепатитов является одной из сложнейшей как с экономической, так и с общемедицинской точек зрения [3]. При анализе многолетней динамики заболеваемости как по Российской Федерации (РФ), так и по Иркутской области установлено ее снижение. Средний показатель заболеваемости ВГА в Иркутской области по сравнению с таковым показателем по РФ на протяжении 2002–2011 гг. статистически значимо был выше [2].

Эпидемиологический анализ данного процесса показал значительные изменения возрастной структуры пациентов с ВГА, заключающийся в заметном «старении» этой инфекции: если удельный вес взрослых увеличился до 65–85%, то детей дошкольного возраста уменьшился до 6–7% [7, 8], что, возможно, свидетельствует о новых путях передачи гепатита А и факторов, способствующих этому.

При ВГА печень является единственным органом, где происходит репликация вируса. Учитывая, что в печени происходит метаболизм многих гормонов, включая гормоны гипоталамико-тиреоидной системы, то, следовательно, при ее воспалении может измениться функциональное состояние данного звена системы нейроэндокринной регуляции. При несвоевременной и/или неэффективной его коррекции произойдет нарушение гормонального гомеостаза, выполняющего важную роль в поддержании репродуктивной функции организма [5].

Учитывая вышеизложенное, целью настоящего исследования явилась оценка функционального состояния гипоталамико-тиреоидного звена системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных острым гепатитом А, для разработки принципов персонализированной ее коррекции и профилактики репродуктивных нарушений.

#### Материалы и методы исследования

Всего было обследовано 47 женщин репродуктивного возраста. Основную группу составили 19 пациенток (средний возраст  $23,6 \pm 1,6$  лет), больных острым вирусным гепатитом А, находящиеся в периоде разгара заболевания, протекавшего в желтушной форме средне тяжелой и тяжелой степени тяжести. Желтуха при ВГА нарастает быстро, обычно достигая максимума через 3–5 дней, в последующие 5–10 дней держится на одном уровне, затем ее интенсивность уменьшается. В среднем продолжительность желтушного периода составляет около 2 недель. В контрольной группе обследовано 28 практически здоровых женщин без эндокринной патологии (средний возраст  $30,8 \pm 0,5$  лет).

Концентрации таких гормонов гипоталамико-тиреоидной системы (ГТС), как трийодтиронин ( $T_3$ ), тироксин ( $T_4$ ), свободный трийодтиронин (св.  $T_3$ ), свободный тироксин (св.  $T_4$ ) и тиреотропный гормон (ТТГ) были определены с помощью иммуноферментного метода с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе «Cobos ELL» (США). Для системной диагностической оценки функционального состояния гипоталамико-тиреоидной системы рассчитывали вспомогательные универсальные индексы с использованием системы автоматизированной обработки данных [4]. Формулы для вычисления были следующие:

– Индекс периферической конверсии (ИПК):  $ИПК = T_4/T_3$ .

– Индекс прогрессирующей периферической конверсии (ИППК):  $ИППК = св. T_4/св. T_3$ .

– Интегральный тиреоидный индекс (ИТИ):  $ИТИ = (св. T_3 + св. T_4)/ТТГ$ .

– Соотношение  $T_3/св. T_3$ .

– Соотношение  $T_4/св. T_4$ .

Исследования проводились в лабораториях физиологии и патологии эндокринной системы и гинекологической эндокринологии ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН и в гепатологическом отделении городской инфекционной клинической больницы г. Иркутска.

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 «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН). Статистическая значимость сравниваемых показателей с нормальным распределением, которое определялось по критерию согласия Колмогорова – Смирнова, устанавливалась с использованием  $t$ -критерия Стьюдента.

#### Результаты исследования и их обсуждение

У больных ВГА в функционировании гипоталамического звена гипоталамико-тиреоидной системы, определяемого по содержанию тиреотропного гормона (ТТГ), изменений не выявлено (таблица). Это свидетельствует, возможно, о стабильном функционировании регуляторного звена щитовидной железы, что может быть отражением перестройки метаболизма гормонов-эффекторов ( $T_4$ ,  $T_3$ ). При оценке состояния периферического звена гипоталамико-тиреоидной системы было установлено увеличение основного гормона щитовидной железы ( $T_4$ ) на 54% и наиболее активного гормона ( $T_3$ ) на 26%. Полученные данные свидетельствуют о том, что происходит активация деятельности самой щитовидной железы, поскольку увеличение тироксина, являющегося продуктом секреции самой щитовидной железы, более значительно по сравнению с увеличением  $T_3$ , являющегося продуктом периферической конверсии  $T_4$  в других органах (в основном в печени, а также в меньшей степени в почках, жировой ткани и других органах). В связи с этим следует отметить, что индекс периферической конверсии ( $T_4/T_3$ ) является большим у пациентов с ВГА ( $68,9 \pm 30,7$  нМ/л) по сравнению со здоровыми женщинами ( $53,3 \pm 10,3$  нМ/л). Таким образом, увеличение периферических гормонов  $T_4$  и  $T_3$  идет в большей степени за счет  $T_4$ .

Метаболически активными тиреоидными гормонами являются их свободные фракции, т.е. гормоны, освобожденные от белков-переносчиков. В норме свободная фракция  $T_4$  (св.  $T_4$ ) составляет 0,05% от общего  $T_4$ . У больных ВГА отмечается увеличение ее по сравнению с контролем

на 15%. В норме свободная фракция  $T_3$  (св.  $T_3$ ) составляет 0,3% от общего  $T_3$ . У больных ВГА увеличение содержания св.  $T_3$  происходит на 58% по сравнению с контролем. Соотношение  $T_4$ /св.  $T_4$  у больных ВГА увеличивается на 33%, в то время как соотношение  $T_3$ /св.  $T_3$  уменьшается на 22%. Оценивая данный показатель прогрессирующей конверсии периферических гормонов, можно утверждать, что наиболее выраженная конверсия периферических гормонов идет в сторону образования

св.  $T_3$ , который является наиболее активным (активность св.  $T_3$  превышает таковую св.  $T_4$  в 10 раз). Кроме этого, необходимо подчеркнуть, что период полужизни тироксина составляет 6,5 суток, а  $T_3$  – 1,5 суток, т.е. несмотря на более длительный период циркуляции тироксина по сравнению с трийодтиронином, свободные фракции  $T_3$  больше на 58%, что еще раз подчеркивает более значительное увеличение периферической конверсии наиболее активного гормона  $T_3$  в св.  $T_3$ .

Функциональное состояние гипотазарно-тиреоидной системы и тиреоидные индексы у женщин репродуктивного возраста, больных острым гепатитом А

Гормоны гипотазарно-тиреоидной системы	Группы обследованных пациенток	
	Контрольная группа, $n = 28$	ВГА, $n = 19$
ТТГ (мЕД/мл)	$1,8 \pm 0,7$	$1,9 \pm 0,8$
$T_4$ (нМ/л)	$109,1 \pm 16,2$	$167,5 \pm 36,3^*$
$T_3$ (нМ/л)	$2,1 \pm 0,4$	$2,6 \pm 0,6^*$
св. $T_4$ (пМ/л)	$12,7 \pm 2,4$	$14,6 \pm 2,7^*$
св. $T_3$ (пМ/л)	$3,9 \pm 1,4$	$6,1 \pm 1,9^*$
$T_3$ /св. $T_3$	$0,6 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2^*$
$T_4$ /св. $T_4$	$8,7 \pm 1,5$	$11,6 \pm 2,5^*$
ИПК	$53,3 \pm 10,3$	$68,9 \pm 30,7^*$
ИпПК	$3,6 \pm 1,3$	$2,6 \pm 0,8^*$
ИТИ	$11,3 \pm 5,9$	$13,5 \pm 7,0$

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

Несмотря на выявленные значимые изменения периферической конверсии тиреоидных гормонов, интегральный тиреоидный индекс (св.  $T_3$  + св.  $T_4$ )/ТТГ не меняется. Это свидетельствует о том, что происходящие изменения в гипотазарно-тиреоидной системе у больных вирусным гепатитом А, отражают адаптационно-приспособительные механизмы организма, выражающиеся в переходе функционирования данной системы на более высокий уровень за счет как повышения выработки  $T_4$  щитовидной железой, так и в повышении уровня св.  $T_3$ , отражающего повышенную конверсию  $T_3$  в св.  $T_3$ .

### Заключение

Литературные данные свидетельствуют, что для срочной адаптации организма к действию стрессорных факторов, каковым является и вирус гепатита А, в результате эволюции сформировался механизм оптимизации функционирования щитовидной железы с преобладанием наиболее метаболически активного св.  $T_3$  [9, 10]. Это особенно важно в связи с тем, что Иркутская область относится к эндемически небла-

гоприятным районам по йоду [1]. В связи с необходимым поддержанием функционирования гипотазарно-тиреоидной системы на более высоком уровне, данный механизм обеспечивается за счет  $T_3$ , в структуре которого находится на 25% йода меньше, чем в  $T_4$ . Полученные данные свидетельствуют об особенностях перестройки в функционировании гипотазарно-тиреоидной системы в условиях острого воздействия вируса гепатита А, что необходимо учитывать при коррекции данных нарушений системы нейроэндокринной регуляции.

### Список литературы

1. Апельганс Т.В. Диагностическое значение лабораторных параметров при зобной эндемии у различных этнических групп Юго-Западной Сибири: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.46. – М., 2009. – 42 с.
2. Астафьев В.А. Оценка заболеваемости острым вирусным гепатитом А населения Иркутской области / В.А. Астафьев, Л.А. Степаненко, В.И. Погорелов // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2013. – Т. 121, № 6. – С. 110–113.
3. Каира А.Н. Особенности ВГА в Московской области / Центр ГСЭН Московской области, г. Мытищи // Материалы международной конференции: Инфекции, обусловленные иерсениозом (иерсениоз, псевдотуберкулез) и другие актуальные инфекции. Избранные тезисы по гепатиту А

и Е. МЗ РФ (Санкт-Петербург 29–31 мая 2000 г.). – СПб., 2000. – С. 45.

4. Кублов А.А. Особенности тиреоидного статуса у спортсменов-мужчин: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.51. – М., 2005. – 92 с.

5. Курбанов Ш.М. Современные представления об острых вирусных гепатитах А и Е во время беременности / Ш.М. Курбанов, Д.М. Рахматуллоева // Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2009. – № 2. – С. 64–71.

6. Латышева И.Б. Клинико-патогенетические особенности вирусного гепатита А и его сочетанных форм / И.Б. Латышева, А.Н. Емельянова, В.С. Едемская, Т.Т. Литвиненко // Забайкальский медицинский вестник. – 2005. – № 1. – С. 21–27.

7. Михеева И.В. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита А – стратегический выбор // Доктор.Ру. – 2012. – № 9 (77). – С. 53–60.

8. Толоконская Н.П. Вирусный гепатит А у взрослых: совершенствование клинической диагностики и терапии / Н.П. Толоконская, Е.Н. Усолкина, Н.И. Хохлова, Н.М. Василец // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7–1. – С. 199–203.

9. Чудинова Е.Л. Перестройка гипофизарно-тиреоидного звена регуляции репродуктивной системы у женщин с хроническими вирусными гепатитами / Е.Л. Чудинова, Л.Ф. Шолохов, Л.И. Колесникова, Б.А. Федоров // Бюлл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 2–2. – С. 63–66.

10. Чудинова Е.Л. Состояние гипофизарно-тиреоидной системы при острых вирусных гепатитах // Экологические и медицинские проблемы Сибири: Материалы межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых (Ангарск, 1–2 марта 2012 г.). – Ангарск, 2012. – С. 202.

11. Юшук Н.Д. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение / Н.Д. Юшук, Е.А. Климова, О.О. Знойко, Г.Н. Кареткина, С.Л. Максимов, И.В. Маев. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 2012. – 160 с.

#### References

1. Appelgans T.V. Diagnosticheskoe znachenie laboratornykh parametrov pri zobnoy endemii u raslichykh etnicheskikh grupp Yugo-Zapadnoy Sibiri. Avtoref. diss. dok. med. nauk: 14.00.46. Moscow, 2009, 42 p.

2. Astafev V.A., Stepanenko L.A., Pogorelov V.I. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk), 2013, T. 121, no. 6, pp. 110–113.

3. Kaira A.N. Materialy mezhdunarodnoy konferentsii «Infektsii, obuslovlennye ierseniyami (iersenioz, psevdotuberkulez) i drugie aktualnye infektsii». S.-Petersburg, 2000, pp. 45.

4. Kublov A.A. Osobennosti tireoidnogo statusa u sportmenov-muzhchin. Diss. kand. med. nauk: 14.00.51. Moscow, 2005, 92 p.

5. Kurbanov Sh.M., Rakhmatulloeva D.M. Izvestiya Akademii nauk Respubliki Tadjikistan. Otdelenie biologicheskikh i medizinskih nauk, 2009, no. 2, pp. 64–71.

6. Latsheva I.B., Emelyanova A.N., Edemskaya V.S., Litvinenko T.T. Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik, 2005, no. 1, pp. 21–27.

7. Mikheeva I.V. Doktor.Ru, 2012, no. 9 (77), pp. 53–60.

8. Tolokonskaya N.P., Usolkina E.N., Khokhlova N.I., Vasilets N.M. Fundamentalnye issledovaniya, 2012, no. 7–1, pp. 199–203.

9. Chudinova E.L., Sholokhov L.F., Kolesnikova L.I., Fedorov B.A. Bulletin Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN, 2012, no. 2–2, pp. 63–66.

10. Chudinova E.L. Materialy mezhrionalnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh «Ekologicheskie i meditsinskie problemy Sibiri». Angarsk, 2012, pp. 202.

11. Yuschuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O., Karetkina G.N., Maksimov S.L., Maev I.V. Virusnye gepatity. Klinika, diagnostika, lechenie. Moscow, 2012, 160 p.

#### Рецензенты:

Семинский И.Ж., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологии с курсами клинической иммунологии и аллергологии, ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск;

Савилов Е.Д., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии, ГБОУ ВПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 15.09.2014.