

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ
И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»**

На правах рукописи

ЧУДИНОВА
Екатерина Леонидовна

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
СИСТЕМЫ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ
ГЕПАТИТАМИ**

14.03.03 – патологическая физиология

ДИССЕРТАЦИЯ

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научные руководители:

д. м. н., член-корр. РАН, профессор,
Заслуженный деятель науки РФ

Л. И. Колесникова

д. м. н., профессор Л. Ф. Шолохов

Иркутск, 2015

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. Эпидемиологические аспекты острых и хронических вирусных гепатитов	12
1.2. Основные патогенетические механизмы развития вирусных гепатитов и их осложнений	23
1.3. Особенности клинических проявлений вирусных гепатитов в зависимости от этиологии.....	27
1.4. Краткая характеристика нейроэндокринной системы организма.....	29
1.4.1. Состояние системы нейроэндокринной регуляции и нарушения менструального цикла у женщин при различных патологических состояниях ..	30
1.4.2. Роль печени в системе нейроэндокринной регуляции	35
ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Характеристика клинических групп	38
2.2. Методы исследования.....	43
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	46
3.1. Функциональное состояние системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами	46
3.2. Особенности функционирования системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, в зависимости от этиологии.....	50
3.3. Особенности функционирования системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами, в зависимости от степени активности воспалительного процесса	57

3.4. Перестройка функционирования системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, в зависимости от характера менструального цикла	62
3.4.1. Определение значимых показателей системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, для отнесения в группу риска по возникновению нарушений менструального цикла	68
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
ВЫВОДЫ	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	94

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

17-ОН-Пр – 17 α -гидроксипрогестерон, 17-ОН-прогестерон
АЛТ – аланин-аминотрансфераза
АСТ – аспартат-аминотрансфераза
ВГ – вирусный гепатит
ГНС – гипофизарно-надпочечниковая система
ГТС – гипофизарно-тиреоидная система
ГЯС – гипофизарно-яичниковая система
ИПК – индекс периферической конверсии
ИпПК – индекс прогрессирующей периферической конверсии
ИТИ – интегральный тиреоидный индекс
ИФА – иммуноферментный анализ
ЛГ – лютеинизирующий гормон
НМЦ – нарушения менструального цикла
ОВГ А – острый вирусный гепатит А
ОВГ В – острый вирусный гепатит В
ОВГ С – острый вирусный гепатит С
ПРЛ – пролактин
Св. Т₃ – свободный трийодтиронин
Св. Т₄ – свободный тироксин
Т₃ – трийодтиронин
Т₄ – тироксин
Тс – тестостерон
ТТГ – тиреотропный гормон
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХВГ В – хронический вирусный гепатит В
ХВГ С – хронический вирусный гепатит С
Е₂ – эстрадиол
HAV – вирус гепатита А
HBV – вирус гепатита В
HCV – вирус гепатита С

ВВЕДЕНИЕ

Проблема заболеваний вирусными гепатитами имеет не только медицинское, но социальное значение (Онищенко Г. Г., 2002; Витько Е. В. и др., 2003; Савченков Е. О. и др., 2011; Астафьев В. А. и др., 2012). Вирусные гепатиты представляют собой группу заболеваний, при которых воспалительные и некротические процессы в печени определяют развитие основных клинических и лабораторных проявлений болезни (Шахгильдян И. В. и др., 2003; Шифф Ю. Р. и др., 2010). Они занимают третье место по распространенности среди всех инфекционных болезней, 95% вирусных гепатитов приходится на острые формы, а 80% – на хронические (Информационные бюллетени ВОЗ, 2014, 2015). Кроме того, расширяется круг внепеченочных вирусных поражений, связанных в первую очередь с вирусом гепатита С и вирусом гепатита В, которые являются основными причинами тяжелого течения заболевания и смерти (Бондарев Л. С. и др., 2008; Мальков П. Г. и др., 2009; Заплотная А. А. и др., 2011; Гайфуллина Э. Г. и др., 2012). Поэтому они являются глобальной проблемой, далекой от своего решения.

На фоне непростой эпидемиологической ситуации (Шахгильдян И. В. и др., 2003; Астафьев В. А. и др., 2012, 2013; Трифонова Г. Ф. и др., 2014), касающейся вирусных гепатитов и их обширного патологического воздействия на весь организм, проблема репродуктивного здоровья женщины заслуживает особого внимания (Лебедева Т. Б. и др., 2007; Федоров Б. А., 2010; Макарова С. В. и др., 2013).

Понятие «репродуктивное здоровье» означает возможность удовлетворенной и безопасной сексуальной жизни, способность к воспроизведению (рождению детей) и возможность решать, когда и как часто это делать, то есть включает в себя проблемы планирования семьи (Федорова Т. А., 2003; Лебедева Т. Б. и др., 2007). Инфекционно-воспалительные заболевания, такие как вирусные гепатиты, инфекции, передаваемые половым путем, аборт, а также ряд других демографических и социальных факторов являются основными причинами,

приводящими к нарушению здоровья матери и бесплодию (Курбанова Ф. Р., 1992; Курбанов Ш. М. и др., 2009; Гурьева В. А. и др., 2012).

Известно, что система нейроэндокринной регуляции оказывает влияние на весь организм, а ее гипофизарно-яичниковое звено участвует не только в поддержании репродуктивной функции и механизмах эмбриогенеза, но также и в процессах развития, созревания, специализации и регенерации всех органов и тканей и в ряде других важных функций организма (Richards J. S., 1994). Естественно, что любые отклонения в секреции гонадотропных и половых гормонов могут привести к серьезным нарушениям репродуктивной функции женщин (Sherman V. M. et al., 1975; Stocco C. et al., 2007).

Важным звеном системы нейроэндокринной регуляции, оказывающим влияние на функциональное состояние печени, является и гипофизарно-тиреоидная система (Перминова С. Г. и др., 2006). Это связано с тем, что тиреоидные гормоны участвуют в большинстве метаболических процессов организма, оказывая влияние на процессы развития, созревания и специализации всех органов и тканей и ряд важных функций организма.

Спектр действия тиреоидных гормонов на весь организм достаточно широк (Чиссов В. И. и др., 2011). В то же время известно, что многие соматические заболевания, в том числе и заболевания печени, ведут к изменению функционального состояния системы нейроэндокринной регуляции (Никитин И. Г., 2007).

Причиной отклонений в функционировании системы нейроэндокринной регуляции может быть ряд факторов, среди которых отдельное место занимают инфекционно-воспалительные заболевания, особенно такие как вирусные гепатиты А, В и С (Макарова С. В. и др., 2013). Это связано с тем, что нарушения функции печени способствуют изменениям в функционировании системы нейроэндокринной регуляции, поскольку здесь проходит метаболизм многих гормонов (Калинина Э. Н. и др. 2005).

Вышесказанное свидетельствует о том, что изучение механизмов нарушения и восстановления системы нейроэндокринной регуляции при заболеваниях вирусными гепатитами не потеряло актуальность и в настоящее время.

До сих пор недостаточно четко определено, как заболевание острым либо хроническим вирусным гепатитом может влиять на состояние системы нейроэндокринной регуляции и репродуктивную функцию женщин. Изменения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, по мнению большинства авторов, являются основными патогенетическими механизмами нарушений репродуктивной функции женщин при вирусных гепатитах. Нарушения в тиреоидном звене нейроэндокринной регуляции организма ведут к необратимым последствиям при беременности, снижают качество жизни женщины (Подымова С. Д. и др., 1997; Варламова Т. М. и др., 2004). Сведения о секреции гонадотропинов, глюкокортикостероидов, стероидных и тиреоидных гормонов у женщин, больных вирусными гепатитами, достаточно разноречивы, показатели уровней гормонов рассматриваются без оценки состояния репродуктивной функции.

Следовательно, изучение гормонального статуса женщин, больных острыми и хроническими вирусными гепатитами, позволит прогнозировать нарушения репродуктивного здоровья пациенток, желающих иметь ребенка, и поможет врачу своевременно принять решение либо о назначении корригирующей терапии и планировании беременности пациентки, либо о невмешательстве в собственные восстановительные процессы организма и продолжении усиленной борьбы с вирусом.

В связи с вышеизложенным, **целью работы** явилось установление закономерностей изменения состояния системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, для патогенетического обоснования принципов профилактики репродуктивных нарушений.

Для решения поставленной цели последовательно решались следующие **задачи**:

1. Оценить функциональное состояние гипофизарно-тиреоидного, гипофизарно-яичникового и гипофизарно-надпочечникового звеньев системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных острыми и хроническими вирусными парентеральными и непарентеральными гепатитами.

2. Установить особенности функционирования системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами, в зависимости от активности воспалительного процесса.

3. Выявить нарушения в перестройке функционирования системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, в зависимости от характера менструального цикла.

4. Определить наиболее значимые параметры системы нейроэндокринной регуляции, позволяющие отнести женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, в группы риска по развитию нарушений менструального цикла.

Научная новизна:

Впервые установлены особенности функционирования гипофизарно-тиреоидного звена системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных парентеральными и непарентеральными вирусными гепатитами, заключающиеся в увеличении содержания как общих, так и свободных фракций тиреоидных гормонов при неизменной тиреотропной функции гипофиза.

Установлено, что концентрации гормонов при заболевании хроническими вирусными гепатитами В и С меняется неравнозначно, и можно утверждать, что состояние репродуктивной системы женщин зависит от этиологии хронического вирусного гепатита.

Приоритетными являются данные об увеличении содержания половых гормонов (эстрадиола, тестостерона) и относительном повышении

пролактинергической функции гипофиза при неизменном уровне гонадотропных гормонов у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, по сравнению со здоровыми женщинами.

Доказано, что у женщин, больных хроническими парентеральными вирусными гепатитами, с повышением активности патологического процесса происходит увеличение содержания периферических гормонов гипофизарно-тиреоидного звена и гормонов гипофизарно-яичникового звена системы нейроэндокринной регуляции с наиболее выраженными изменениями при умеренной активности воспалительного процесса.

Впервые дана оценка состояния системы нейроэндокринной регуляции с установлением наиболее значимых показателей, которые на основании многофакторного дискриминантного анализа позволяют отнести пациенток в группы риска развития нарушений менструального цикла.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что установленные различия в функционировании различных звеньев системы нейроэндокринной регуляции и состоянии менструальной функции у женщин, больных парентеральными и непарентеральными вирусными гепатитами, доказывают их важную роль в формировании адаптационных механизмов защиты организма от вируса.

Предложенные оригинальные индексы оценки состояния гипофизарно-тиреоидного звена нейроэндокринной системы у женщин, больных вирусными гепатитами, позволяют выявить механизмы изменения метаболизма тиреоидных гормонов, имеющих важную роль в адаптации организма к данному патологическому процессу.

Полученные результаты могут быть использованы при составлении методических рекомендаций для студентов медицинских ВУЗов и врачей, в разработке новых схем лечения острых и хронических гепатитов и помогут

прогнозировать нарушения репродуктивной функции у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами.

Положения, выносимые на защиту:

1. У женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, происходит изменение общей реактивности организма, направленной на восстановление гомеостаза, связанное с увеличением активности гипофизарно-тиреоидного и гипофизарно-яичникового звеньев системы нейроэндокринной регуляции.

2. При умеренной степени активности воспалительного процесса у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами, отмечаются наиболее выраженные изменения в системе нейроэндокринной регуляции, направленные на увеличение и поддержание активности пластических процессов на более высоком уровне.

3. Наиболее информативные показатели нейроэндокринной системы (свободный трийодтиронин, индекс $T_3/Св. T_3$, тестостерон, коэффициент Tc/E_2) являются дополнительными критериями для отнесения женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами, в группу риска развития нарушений менструального цикла.

Апробация работы:

Основные положения работы доложены и обсуждены:

– на IX научно-практической конференции молодых ученых, посвященной 35-летнему юбилею Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера СО РАМН «Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири», пленарный доклад «Особенности функционирования гипофизарно-гонадной и гипофизарно-тиреоидной систем у женщин с парентеральными вирусными гепатитами в зависимости от активности воспалительного процесса в печени» (г. Красноярск, 9 июня 2011 г.);

– на межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Экологические и медицинские проблемы Сибири», пленарный доклад «Состояние гипофизарно-тиреоидной системы при острых вирусных гепатитах» (г. Ангарск, 1-2 марта 2012 г.);

– на VII Сибирском съезде физиологов с международным участием, стендовый доклад «Функциональное состояние гипофизарно-яичниковой системы у женщин с вирусными гепатитами с позиции общего адаптационного синдрома» (г. Красноярск, 27-29 июня 2012 г.);

– на I Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Фундаментальные и прикладные аспекты в медицине и биологии», пленарный доклад «Оценка функционального состояния гипофизарно-гонадной системы у женщин репродуктивного возраста, больных острым гепатитом А» (г. Иркутск, 24 октября 2014 г.).

Публикации:

Соискатель имеет 17 опубликованных работ, из которых 9 – в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобразования и науки РФ.

Объем и структура диссертации:

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, глава описания материалов и методов исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), общего заключения, выводов и списка литературы (159 отечественных и 51 иностранных источников). Текст диссертации иллюстрирован 10 рисунками, 11 таблицами.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Эпидемиологические аспекты острых и хронических вирусных гепатитов

Вирусные гепатиты представляют собой группу антропонозных заболеваний, имеющих различные этиологические, эпидемиологические и патогенетические характеристики и характеризующихся преимущественным поражением гепатобилиарной системы с развитием общетоксического, диспепсического и гепатолиенального синдромов. Заболевание вызывают гепатотропные вирусы А, В, С, D, Е, G и другие. Выделяют две группы вирусных гепатитов: с фекально-оральным механизмом заражения – вирусные гепатиты А и Е, и с кровоконтактным механизмом заражения – парентеральные вирусные гепатиты В, С, D, G (Воробьев М. В., 2012). Вирусные гепатиты ежегодно являются причиной почти 1 миллиона случаев смерти, что соответствует уровню смертности от ВИЧ/СПИДа (Информационный бюллетень ВОЗ, 2014, 2015).

Острый вирусный гепатит А (ОВГ А) – инфекционное заболевание печени с фекально-оральным механизмом передачи, которое может протекать как в легкой, так и в тяжелой форме. Вирусный гепатит А занимает доминирующее место в структуре всех острых вирусных гепатитов (Амагзаева Г. С. и др., 2012).

Инфицирование гепатитом А, в отличие от гепатитов В и С, редко заканчивается смертельным исходом и не приводит к развитию хронической болезни печени, но может вызывать тяжелые симптомы и молниеносную острую печеночную недостаточность (фульминантный гепатит) с высокой летальностью (Усолкина Е. Н. и др., 2008; Соболевская О. Л. и др., 2010).

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно регистрируется 1,4 миллиона случаев заболевания гепатитом А. Эпидемии и отдельные случаи заболевания гепатитом А происходят циклично во всем мире (Игнатова О. А. и др., 2009; Быстрова Т. Н. и др., 2010; Информационный бюллетень ВОЗ, 2014).

Вирусный гепатит В – это опасная для жизни инфекция, вызываемая вирусом гепатита В, которая может приводить к развитию хронической болезни печени (Ахмерова Р. Р. и др., 2012). В мире более 240 миллионов человек имеют хронические формы гепатита В, из них 13,3 миллиона – в Европейском регионе ВОЗ, ежегодно от острых или хронических последствий гепатита В умирает около 780 000 человек (Информационный бюллетень ВОЗ, 2015).

Вирусный гепатит С – это контагиозная болезнь печени, вызываемая вирусом гепатита С, который входит в число самых распространенных вирусов, инфицирующих печень. Инфекция может варьироваться по степени тяжести от легкого заболевания до серьезной пожизненной болезни (Лысанов Ю. И. и др., 2011).

В мире 3-4 миллиона человек ежегодно инфицируются вирусом гепатита С, хроническую инфекцию имеют 130-150 миллионов человек, которые подвергаются риску развития цирроза или рака печени. От болезней печени, связанных с гепатитом С, ежегодно умирают более 350 000 - 500 000 человек (Информационный бюллетень ВОЗ, 2014). Вирусный гепатит С распространен повсеместно, а показатели хронической инфекции достигают 5% и выше (Информационный бюллетень ВОЗ, 2014).

Одним из неблагоприятных исходов парентеральных вирусных гепатитов является их переход в хроническую форму. При вирусном гепатите В доля таких больных составляет 10-15%, а при вирусном гепатите С – 55-85%.

Хронический вирусный гепатит (ХВГ) – это прогрессирующее фибротическое заболевание печени, долгие годы протекающее бессимптомно, однако при этом происходит фиброзирование ткани печени, приводящее к циррозу и/или

гепатоцеллюлярной карциноме через 10-20 лет после начала заболевания (Шахгильдян И. В. и др., 2003; Guido M. et al., 2006; Mohan P. et al., 2007).

По данным ВОЗ, в ближайшие 20 лет ХВГ С станет основной проблемой национальных органов здравоохранения во всем мире. Прогнозируются рост больных циррозом печени на 60%, гепатоцеллюлярной карциномой – на 68%, печеночной декомпенсацией – на 280% и повышение уровня смертности от заболеваний печени в 2 раза (Веденская С. С. и др., 2008; Рейзис А. Р., 2008).

Что касается Российской Федерации, то здесь тенденция к снижению заболеваемости населения острыми гепатитами В и С сохраняется – на 23,4% за последние три года, однако это происходит на фоне увеличения доли больных с впервые установленными хроническими формами заболевания, и прежде всего с хроническим гепатитом С (Шахгильдян И. В. и др., 2003; Асратян А. А. и др., 2005; Мельникова С. В. и др., 2009; Пацук Н. В., 2010; Еналеева Д. Ш., 2012; Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году», 2013).

Показатель заболеваемости острым гепатитом В на 100 тыс. населения в 2012 г. снизился на 17% и составил 1,42 (в 2011 г. – 1,71, в 2010 г. – 2,2) (рис. 1). 98,3% в структуре заболевших острым гепатитом В приходится на долю взрослого населения России (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году», 2013).

В Российской Федерации в 2012 г. заболеваемость острым вирусным гепатитом С (ОВГ С) снизилась на 17% по сравнению с 2011 г. и составила 1,52 (в 2011 г. – 1,83, в 2010 г. – 2,13) на 100 тыс. населения (рис. 2). 95,9% от числа всех заболевших острым гепатитом С приходится на взрослое население (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году», 2013).

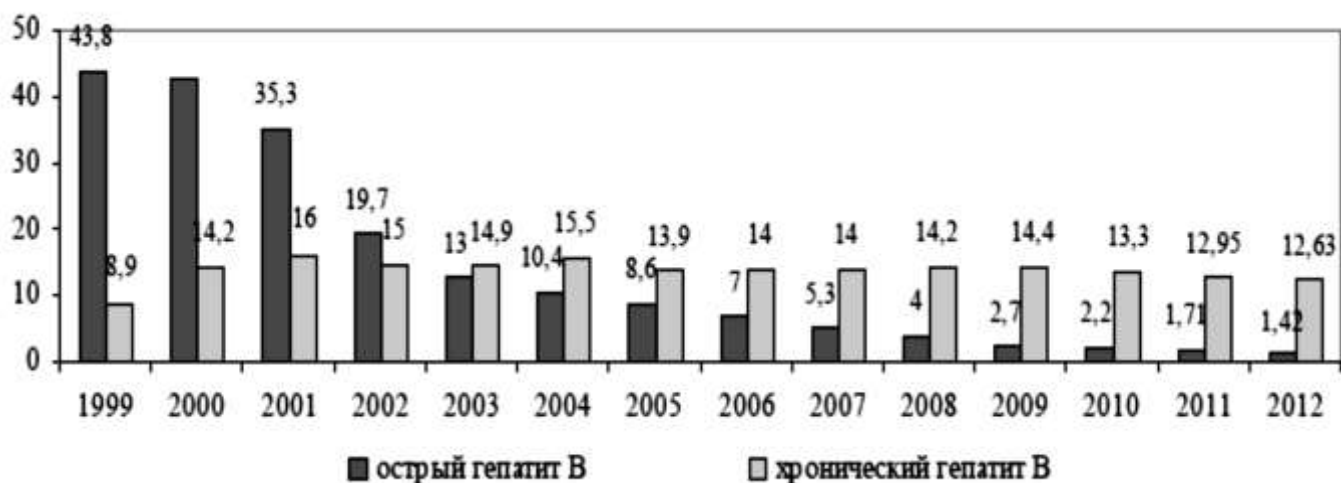


Рис. 1. Заболеваемость острым и хроническим вирусным гепатитом В в Российской Федерации в 2012 г. (на 100 тыс. населения) (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году», 2013)

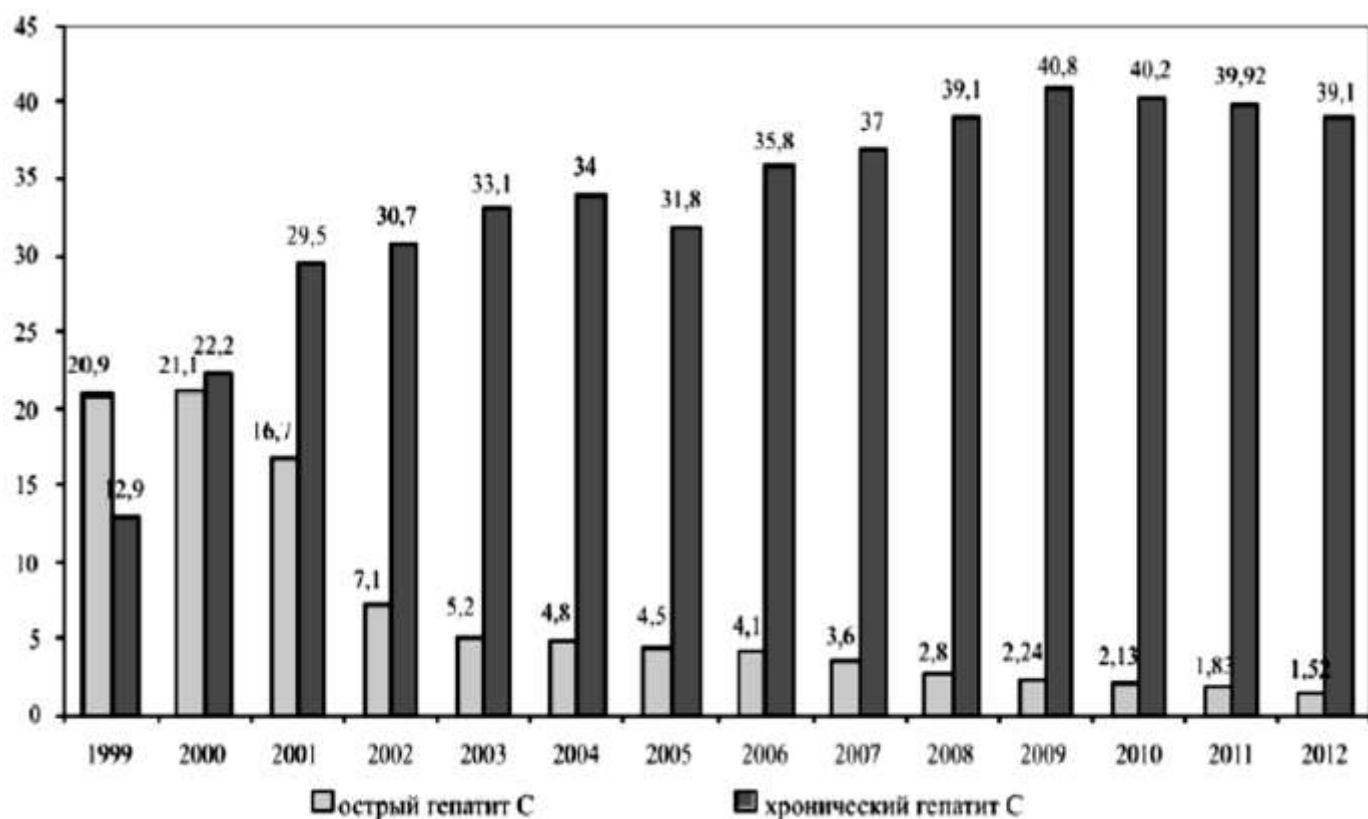


Рис. 2. Заболеваемость острым и хроническим вирусным гепатитом С в Российской Федерации в 2012 г. (на 100 тыс. населения) (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году», 2013)

Снижение заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в Российской Федерации в 2012 г. составило 2,7% по сравнению с 2011 г. и 4,1% – по сравнению с 2010 г. Можно сказать, что заболеваемость осталась практически на одном уровне, так как в 2012 г. ее показатель составил 52,2 (в 2011 г. – 53,6, в 2010 г. – 54,4) на 100 тыс. населения.

Хронический вирусный гепатит С по-прежнему встречается чаще, чем хронический вирусный гепатит В, показатель заболеваемости которого в Российской Федерации в 3 раза ниже – 39,1 и 12,63 (в 2011 г. – 39,92 и 12,95, в 2010 г. – 40,2 и 13,27) на 100 тыс. населения соответственно, на долю ХВГ С приходится 74,8%, на долю ХВГ В – 24,2% (Девиден Е. А. и др., 2011; Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году», 2013).

Среди всех профессиональных заболеваний медицинских работников в Российской Федерации лидируют вирусные гепатиты. Уровень заболеваемости медицинского персонала вирусными гепатитами В и С превышает показатели заболеваемости населения в 1,5-6,6 раза (Шахгильдян И. В. и др., 2003). В группу профессионального риска заражения парентеральными гепатитами в первую очередь входят лица, имеющие непосредственный контакт с кровью больных (хирурги, реаниматологи, операционные и процедурные сестры, врачи клинической лабораторной диагностики и пр.), но также подвержены риску и медики терапевтических специальностей, поскольку у них может отсутствовать эпидемическая настороженность при проведении парентеральных процедур (Акимкин В. Г., 2004; Косарев В. В. и др., 2008).

По данным В. В. Косарева, С. А. Бабанова (Косарев В. В. и др., 2008), заболевание вирусным гепатитом у медицинских работников имеет ряд особенностей. Оно характеризуется более частым развитием смешанных форм гепатита (В+С, В+D), более тяжелой клинической картиной, часто развитие вирусного гепатита происходит на фоне токсико-аллергического поражения печени

(токсико-аллергический, химический гепатит). Как правило, у медиков более часто развиваются различные осложнения гепатита, такие как печеночная недостаточность, цирроз, рак печени (Мельникова С. В. и др., 2009).

При анализе заболеваемости и распространенности острого гепатита А, а также острых и хронических вирусных гепатитов В и С среди населения Иркутской области установлены следующие данные (Савилов Е. Д. и др., 2011).

В 2013 г. отмечалось повышение заболеваемости острыми вирусными гепатитами (А, В, С) на 29,9%. В таблице 1 представлены данные по заболеваемости острыми вирусными гепатитами А, В и С в Иркутской области за несколько прошедших лет (Савилов Е. Д. и др., 2010; Пережогин А. Н. и др., 2013).

Таблица 1

Доля острых вирусных гепатитов А, В и С в сумме всех острых вирусных гепатитов (А, В, С, D и неустановленной этиологии)

	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
ОВГ А	33,6%	30,5%	35,0%	42,2%	43,4%	63,6%
ОВГ В	38,5%	28,1%	23,2%	15,5%	18,7%	12,1%
ОВГ С	22,9%	36,9%	33,8%	36,3%	34,9%	19,6%

Из таблицы видно, что основную долю в заболеваемости острыми вирусными гепатитами в Иркутской области занимает вирусный гепатит А – 63,6%, на долю острого гепатита В приходится 12,1%, доля острого гепатита С выше – 19,6%.

Показатель заболеваемости острым гепатитом А в Иркутской области в 2013 году составил 5,6 на 100 тыс. населения против 2,9 в 2012 году (рост в 1,9 раза), что соотносится с уровнем заболеваемости ОВГ А по Российской Федерации (показатель РФ 5,78 на 100 тыс. населения) (Полякова Л. О. и др., 2006; Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2013 году», 2014).

В целом, по области отмечается выраженная тенденция к снижению заболеваемости ОВГ А (Астафьев В. А. и др., 2013; Государственный доклад

«О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2013 году», 2014). Как и во многих развитых странах, в возрастной структуре заболевших преобладает взрослое население (старше 15 лет), его доля составляет 55,1% (Михеева И. В., 2012; Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2013 году», 2014).

Заболеваемость острым вирусным гепатитом В в Иркутской области продолжает снижаться, что обусловлено проводимыми мероприятиями по иммунизации населения против гепатита В (Савилов Е. Д. и др., 2010; Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2013 году», 2014) (рис. 3).

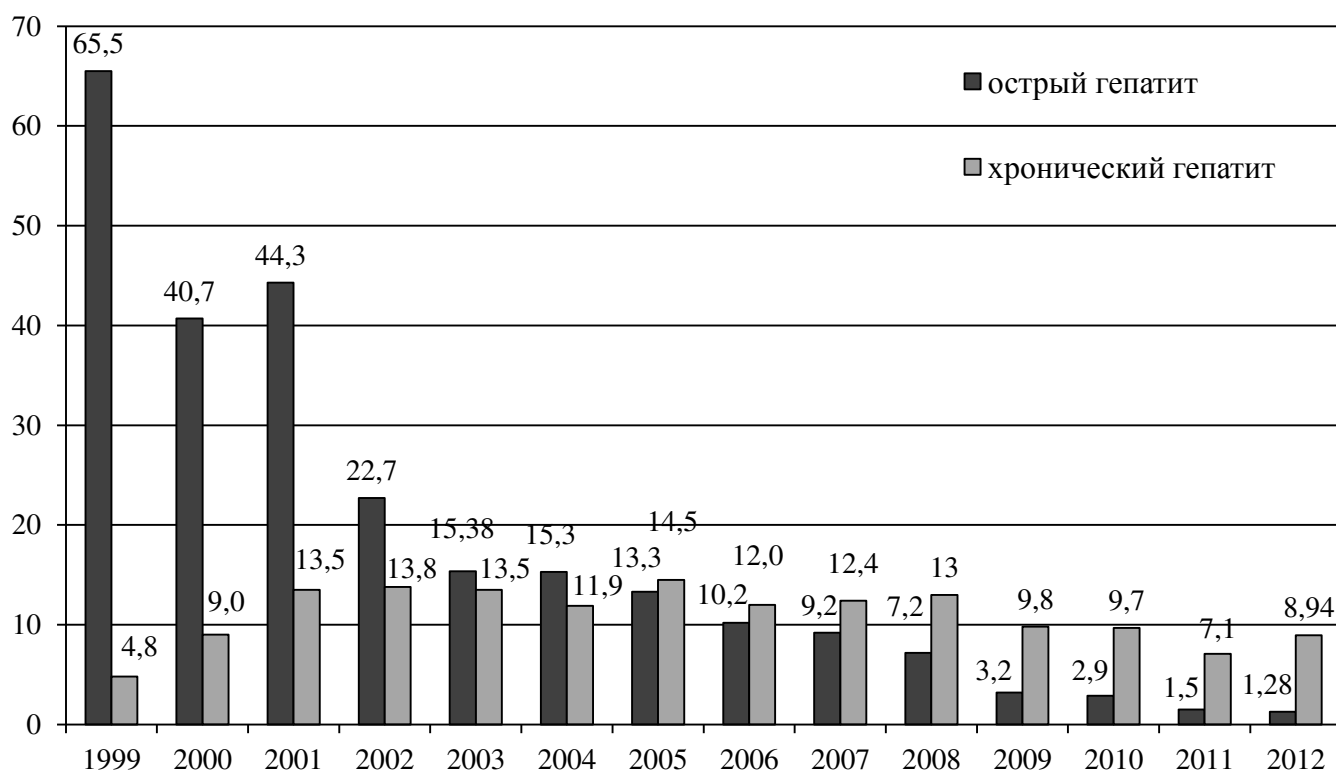


Рис. 3. Заболеваемость острым и хроническим вирусным гепатитом В (на 100 тыс. населения) по Иркутской области (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2013 году», 2014)

Показатели заболеваемости острым вирусным гепатитом В в нашей области ниже, чем по стране (в 2012 г. – 1,28, в 2013 г. – 1,07 на 100 тыс. населения), что ниже показателя по РФ (1,33).

Показатели заболеваемости острым вирусным гепатитом С в Иркутской области также продолжают снижаться, относительно 2012 г. – на 27,5% (в 2012 г. – 2,39, в 2013 г. – 1,73 на 100 тыс. населения), но остаются выше, чем по стране (рис. 4) (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2013 году», 2014). За все годы официальной регистрации исключением являлись лишь 1994, 1995 и 2000 годы, когда данные по Российской Федерации превышали данные по области (рис. 5) (Астафьев В. А. и др., 2012; Чемезова Н. Н. и др., 2012).

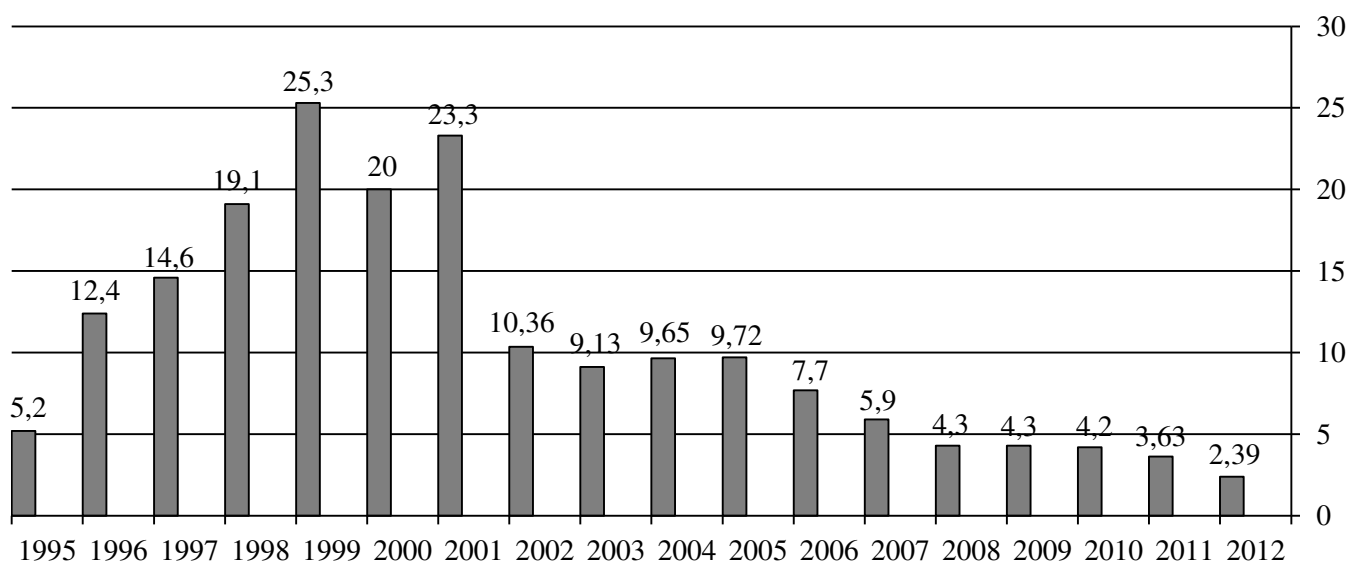


Рис. 4. Заболеваемость острым вирусным гепатитом С в Иркутской области в 2012 г. (на 100 тыс. населения) (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2013 году», 2014)

Группа лиц молодого репродуктивного возраста по-прежнему занимает первое место среди заболевших гепатитами: ОВГ В – 81%, ОВГ С – 67,7% (Савилов Е. Д. и др., 2010).

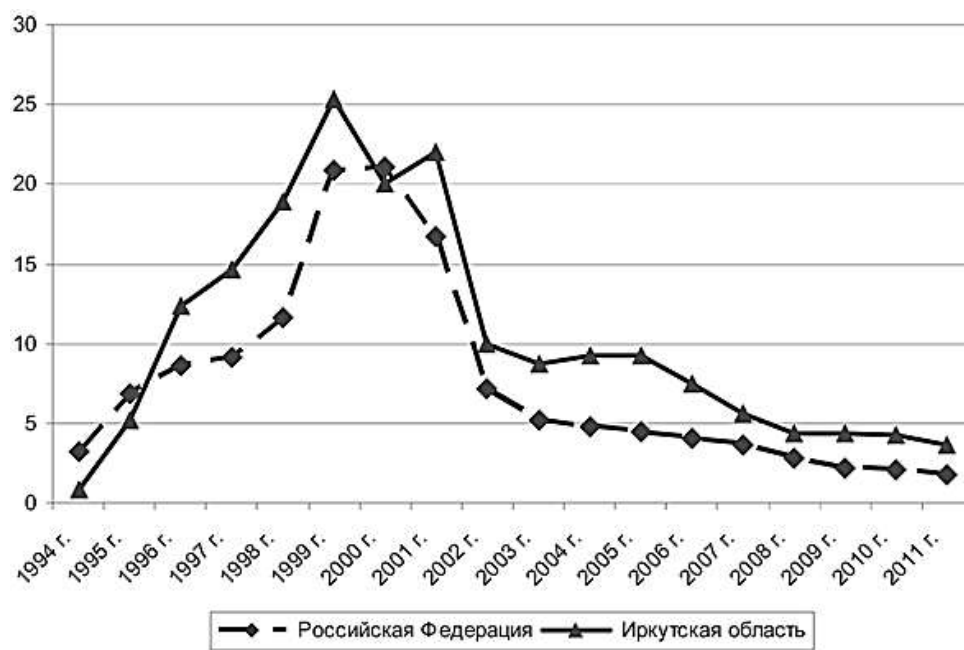


Рис. 5. Заболеваемость вирусным гепатитом С на отдельных территориях (Чемезова Н. Н. и др., 2012)

Благодаря проводимой в рамках приоритетного национального проекта вакцинации населения против гепатита В, а также применению средств индивидуальной защиты, если это касается персонала лечебно-профилактических учреждений, наблюдается стойкое снижение заболеваемости не только этой инфекцией, но также и вирусными гепатитами С и D (Цогоева Л. М. и др., 2011; Бойко Т. В. и др., 2013). Так, среди медицинских работников Иркутской области заболеваемость вирусным гепатитом В не регистрируется с 2005 г.

На фоне общего снижения заболеваемости острыми вирусными гепатитами заболеваемость хроническими формами данных инфекций в Иркутской области наоборот растет – на 1,0% в 2013 г., при этом заболеваемость ХВГ В снизилась на 6,3%, а заболеваемость ХВГ С возросла на 5,6% по сравнению с 2012 г. Однако показатели заболеваемости ниже, чем по стране – 8,38 и 37,1 (ХВГ В и ХВГ С соответственно) (рис. 6) (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2013 году», 2014).

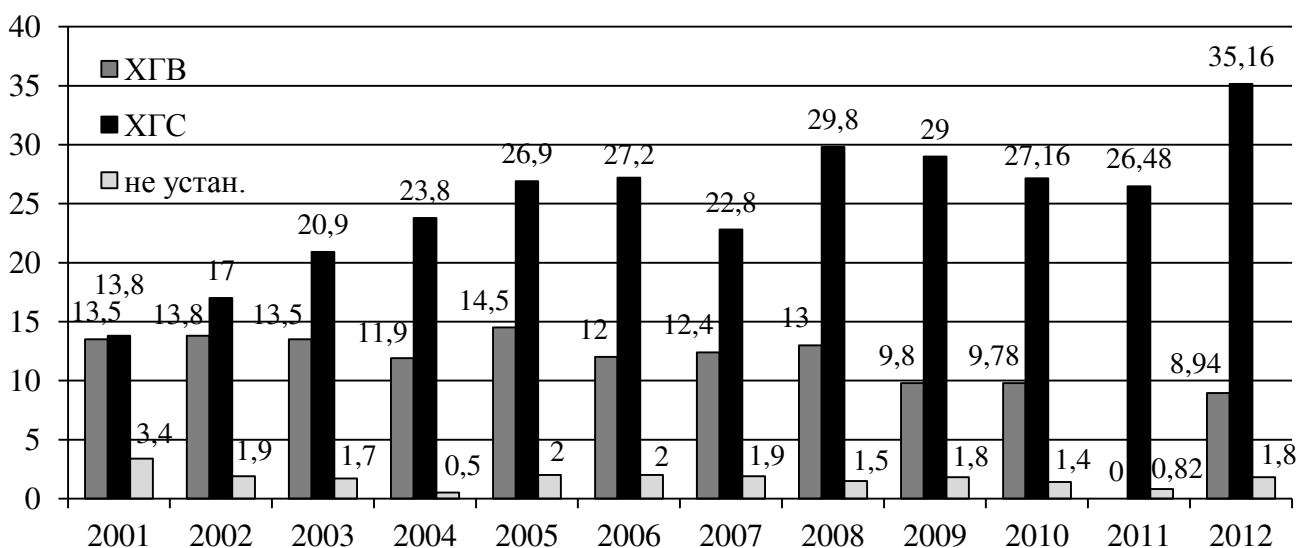


Рис. 6. Динамика заболеваемости ХВГ в Иркутской области (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2013 году», 2014)

Также, по данным эпидемиологических исследований, нарастание заболеваемости хроническими вирусными гепатитами на территории Иркутской области меньше по интенсивности, чем в Российской Федерации в целом (рис. 7) (Астафьев В. А. и др., 2012; Чемезова Н. Н. и др., 2012).

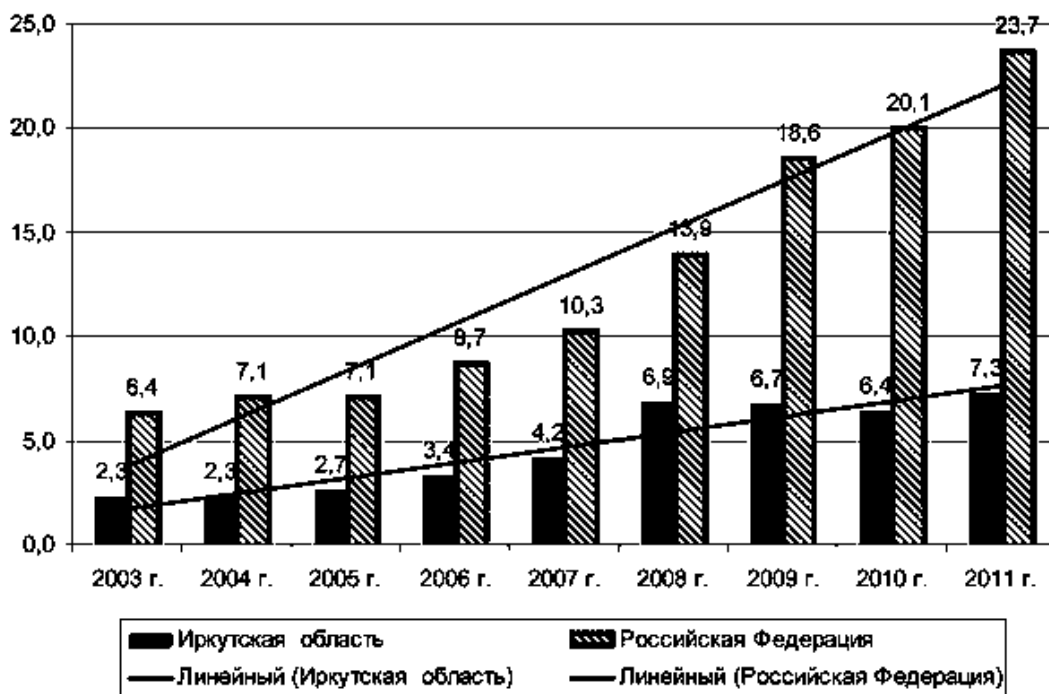


Рис. 7. Число больных ХВГ С на 1 случай заболевших острым вирусным гепатитом С (Чемезова Н. Н. и др., 2012)

Среди всех хронических гепатитов в Иркутской области основной удельный вес занимает ХВГ С – 80,1%, а на долю ХВГ В приходится 18,1% (Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2013 году», 2014).

Так как хронические формы гепатита С в Иркутской области регистрируются на более низком уровне, чем в целом по России, а уровень заболеваемости острым вирусным гепатитом достаточно высок, некоторые исследователи полагают, что в нашей области имеет место гиподиагностика ХВГ С (Астафьев В. А. и др., 2012; Чемезова Н. Н. и др., 2012).

Огромный социальный и экономический ущерб, наносимый вирусными гепатитами Российской Федерации, заключается в том, что 80% больных острыми и хроническими формами данных инфекций – это лица репродуктивного возраста (Коршунова Г. С. и др., 2002; Онищенко Г. Г., 2002; Баранов А. В. 2008; Воробьев М. В. 2012; Лиознов Д. А. и др., 2012). Молодые мужчины и женщины в возрасте 15-19 и 20-29 лет заболевают вирусными гепатитами А, В и С в 13-20 раз чаще, чем люди в других возрастных группах (Шахгильдян И. В. и др., 2003).

Вовлечение в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста несет еще большие социальные и экономические убытки, так как вследствие вертикальной передачи инфекции от матери к плоду все больше рождается детей, инфицированных острыми и хроническими вирусными гепатитами В и С (Ghendon Y., 1987; Радаева Е. В. и др., 2011, 2012). К примеру, в 2009 г. впервые в Российской Федерации уровень заболеваемости ХВГ С у детей до года превысил уровень заболеваемости детей других возрастных групп (Томилка Г. С., 2003; Сенягина Н. Е. и др., 2011).

Национальный проект «Здоровье» определяет повышение качества оказания медицинской помощи больным парентеральными гепатитами и профилактику этих заболеваний среди детского и взрослого населения как одно из приоритетных направлений развития российского здравоохранения (Сенягина Н. Е. и др., 2011).

Особенно это должно касаться распространения этих инфекций среди женщин репродуктивного возраста, так как демографические проблемы, связанные с вирусными гепатитами, влекут за собой не только социальный ущерб нашей стране, но и множество экономических убытков.

Сейчас можно сказать, что «золотая эра» изучения проблемы вирусных гепатитов подходит к концу. Многие отечественные и зарубежные авторы посвятили свои труды раскрытию принципиальных вопросов этиологии, патогенеза, верификации диагноза, течения и исходов этой группы инфекций (Алексеева М. Н. и др., 2002; Ивашкин В. Т. и др., 2002; Еремина Е. Ю., 2008). Однако по-прежнему актуальными в России остаются вопросы ранней диагностики и лечения парентеральных гепатитов, а также прогнозирования течения и исходов хронических гепатитов; сведения о прогностической роли факторов, влияющих на процессы хронизации вирусных гепатитов В и С, противоречивы (Еремина Е. Ю., 2008; Трифонова Г. В. и др., 2014).

1.2. Основные патогенетические механизмы развития вирусных гепатитов и их осложнений

Вирусные гепатиты принадлежат к разным таксонам, различаются по механизмам заражения, путям передачи, но поражают в основном гепатобилиарную систему человека, а сами заболевания сопровождаются нарушением функций печени, желтухой и развитием ряда специфических синдромов (Свечникова Е. В. и др., 2007; Корсакова Ю. Л., 2011; Бондар В. А., 2014). Помимо этого, патогенез, клинические проявления и вероятность хронизации и малигнизации этих заболеваний также различны (Непомнящая Е. М. и др., 2004; Закиров И. Г. и др., 2005; Круглов И. В. и др., 2006).

Полагают, что основной причиной распространения этих заболеваний по земному шару стала недостаточно представленная информация о путях передачи

инфекции, ее профилактике, а также несоблюдение правил гигиены (Савилов Е. Д., 2008; Савилов Е. Д. и др., 2009).

Хронический гепатит – это диффузный воспалительный процесс в печени, длящийся без улучшения более полугода. Традиционным исходом ХВГ является цирроз печени (Громова Н. И., 2012). Основными возбудителями являются вирусы гепатитов В и С (Шахгильдян И. В. и др., 2003; Арипходжаева Г. З. и др., 2013). Для постановки диагноза ХВГ в первую очередь важны такие данные, как этиология заболевания, уровень вирусемии и наличие вирусной репликации, степень активности (оценка тяжести и остроты процесса) и стадия (оценка прогрессирования) (Knodell R. G. et al., 1981; Радченко В. Г. и др., 2000; Донцов Д. В. и др., 2011; Цапьяк Т. А., 2013).

Вирус гепатита В передается исключительно парентеральным путем – при переливании крови и ее препаратов, при использовании медицинских инструментов, контаминированных вирусом, а также при тесном бытовом контакте с источником инфекции (Малышев В. С. и др., 1999; Слепцова С. С. и др., 2005). Вертикальная передача от матери ребенку внутриутробно или во время родов, а также трансмиссия при сексуальном контакте относятся к естественным путям передачи вируса гепатита В (Beasley R. P. et al., 1975; Lee A. K. J. et al., 1978; Шахгильдян И. В. и др., 2003; Мельникова С. В. и др., 2009). Продолжительная и интенсивная вирусемия у источников инфекции, часто не имеющих внешних признаков болезни, способствует реализации этих путей передачи HBV-инфекции (Дроздова О. М. и др., 2005; Beshimova D. et al., 2008; Громова Н. И. и др., 2010; Ильченко Л. Ю. и др., 2010; Морозов И. А. и др., 2012).

Вакцинация против гепатита В в мировом масштабе способствовала выполнению директив ВОЗ не только по профилактике ХВГ В, но и гепатита D (Ni Y. H. et al., 2001; Гейвандова Н. И., 2006; Еналеева Д. Ш., 2012). Применение вакцины против вирусного гепатита В в глобальном масштабе позволило уменьшить распространенность инфекции и сделать ее потенциально контролируемой (Prati D.

et al., 2002; Шифф Ю. Р. и др., 2010; Еналеева Д. Ш., 2012). Вакцинопрофилактика привела к быстрому снижению количества острых форм HBV-инфекции, частоты формирования хронических вариантов этого заболевания и неблагоприятных исходов (Zanetti A. et al., 1998; Xu W.-M. et al., 2009; Еналеева Д. Ш., 2012).

Несмотря на достигнутые успехи, серьезной проблемой остается профилактика перинатального заражения новорожденных от HBV-инфицированных матерей, поскольку согласно рекомендациям, разработанным Европейской ассоциацией по изучению печени, беременность не противопоказана женщинам с HBV-инфекцией (Бондаренко А. Л., 2006; Еналеева Д. Ш., 2012).

Вирусный гепатит С, как и В, относится к антропонозным нетрансмиссивным парентеральным вирусным инфекциям (Tahan V. et al., 2005). Передача HCV половым путем в популяции менее интенсивна, чем при гепатите В – всего в 2% случаях. Вертикальный путь передачи происходит только в 3-6% случаев, степень риска резко возрастает при наличии у матери сопутствующей ВИЧ-инфекции (Chang M. H. et al., 1996; Dienstag J. L., 1997; Zanetti A. et al. 1998; Ruiz-Moreno M. et al., 1999; Gibb D. M. et al., 2000; Ketzinel-Gilad M. et al., 2000).

Существенной особенностью характеристики HCV является его генетическая неоднородность, в результате которой образуется большое число разных генотипов и субтипов вируса (Лукина Е. А. и др., 1999; Стельмах В. В. и др., 2011). Такая способность HCV постоянно изменяться позволяет вирусу ускользать от иммунного надзора. Иммунной неприкосновенности благоприятствует и тот факт, что вирус способен реплицироваться в иммунокомпетентных клетках, в том числе макрофагах (Giannini E. et al., 2003; Чикова Е. Д. и др., 2008). Вышеперечисленные свойства обеспечивают длительное персистирование HCV в организме, что обуславливает его высокий хронизирующий потенциал (Шахгильдян И. В. и др., 2003; Плахтий Л. Я. и др., 2010; Степанов Ю. М. и др., 2013).

Острый гепатит С регистрируется всего в 10-20% случаев инфицирования, чаще это безжелтушные формы болезни (Кузнецова А. В., 2009; Бондаренко А. Л. и др.,

2010). В 80-85% случаев развивается ХВГ С (Баранов А. В. и др., 2008; Громова Н. И., 2012; Абдикеримов М. М. и др., 2013). Цирроз печени развивается у 20-30% больных ХВГ С в среднем через 20-25 лет. Риск развития гепатоцеллюлярной карциномы примерно в 3 раза выше, чем при инфицировании вирусом гепатита В (Непомнящая Е. М. и др., 2004; Гейвандова Н. И., 2006; Авдеева М. Г. и др., 2007).

Вирусный гепатит А во внешней среде более устойчив, чем типичные энтеровирусы (Амагзаева Г. С. и др., 2012). Широкое распространение данной инфекции обуславливается способностью вируса гепатита А сохраняться несколько месяцев при температуре плюс 40°C, несколько недель – при комнатной температуре, выживать в течение 30 минут и более при концентрации хлора 0,5-1,0 мл/л и рН=7,0 (Подымова С. Д., 1998).

Вирус ОБГ А не оказывает прямого цитопатического действия, и разрушение гепатоцитов происходит в результате Т-клеточного иммунного ответа (Евсегнеева И. В. И др., 2005; Латышева И. Б. и др., 2005; Щепилова О. В. и др., 2007; Луговськов О. Д., 2011).

В последнее десятилетие наблюдаются увеличение доли нетипичных, тяжелых форм течения вирусного гепатита А и даже регистрация фульминантных случаев (Латышева И. Б. и др., 2005). При общем низком уровне здоровья современного человека острые вирусные гепатиты развиваются уже на фоне сочетанной соматической патологии. Это предполагает системные нарушения саморегуляции, реактивности организма и иммунитета в целом (Whitehead M. W. et al., 1999; Василец Н. М. и др., 2012).

Вызывает опасение увеличение среди заболевших доли взрослых лиц репродуктивного возраста. Проблема роста заболеваемости ОБГ А приводит к необходимости разработки комплекса мероприятий по профилактике с внедрением программ специфической профилактики (Береговой А. А. и др., 2013).

Из вышесказанного видно, как важен комплексный подход в диагностике и мониторинге развития острых и хронических форм парентеральных и непарентеральных вирусных гепатитов (Ивашкин В. Т. и др., 2012; Фазылов В. Х., 2013). Установление точного диагноза, назначение эффективного лечения и прогнозирование развития заболевания невозможно без активного взаимодействия врачей разных специальностей (Рейзис А. Р., 2008; Белобородова Э. И. и др., 2010; Сарычева Ю. А. и др., 2011).

1.3. Особенности клинических проявлений вирусных гепатитов в зависимости от этиологии

Несмотря на разное этиологическое происхождение, вирусные гепатиты имеют ряд общих клинических синдромов, так как все они вызываются гепатотропными вирусами, основной мишенью для которых является печень. В большей степени при гепатитах проявляются нарушения поглотительно-экскреторной и синтетической функций печени, а также высока степень иммунопатологических расстройств (Подымова С. Д., 1998; Лопаткина Т. Н., 2000; Ананьева Л. П., 2008; Новоселов В. П. и др., 2011).

Типичным исходом для НАV-инфекции является выздоровление, в редких случаях возможен клинический рецидив (обычно в течение первых 3 месяцев) (Подымова С. Д., 1998). Возможность хронизации вирусного гепатита А достоверно не установлена (Фазылов В. Х. и др., 2008; Толоконская Н. П. и др., 2012). Но гепатит А, как и гепатиты В, Е, D, может вызывать острую печеночную недостаточность, с наличием холестатического синдрома, со склонностью к затяжному течению и возможным развитием фульминантной формы с летальным исходом у лиц старшего возраста (Юркевич И. В., 2006).

Если заражение гепатитом А происходит во время беременности, то риск несвоевременного ее прерывания повышается примерно вдвое. Возможны такие нарушения, как угроза прерывания беременности, преждевременная отслойка

плаценты, преждевременное излитие околоплодных вод, маточное кровотечение. Передачи НАV от матери плоду не происходит (Усенко В. и др., 2011).

Острый гепатит В (ОВГ В) – широко распространенная инфекция, для клинически выраженных случаев характерны симптомы острого поражения печени и интоксикации (с желтухой или без нее). ОВГ В отличается многообразием клинических проявлений и исходов заболевания (Каминская С. Н. и др., 2012).

Хронический гепатит В (ХВГ В) – длительное воспалительное заболевание печени, которое может течь без изменений или регрессировать под влиянием лечения или спонтанно, но также может переходить в цирроз и первичный рак печени (Елпаева Е. А. и др., 2009; Громова Н. И. и др., 2012; Громова Н. И., 2012; Елпаева Е. А. и др., 2014). Лишь 5-10% взрослых, больных острым гепатитом В, подвержены риску хронизации, но 90% детей, рожденных от инфицированных матерей, будут страдать хронической формой гепатита В (Серов В. В. и др., 2006; Cohen Stuart J. W. et al., 2009).

Вирусный гепатит В часто отличается наличием хронического вирусоносительства и HBsAg-носительства (Manesis E. K., 2006; Соболевская О. Л. и др., 2010). По мнению ряда исследователей, число больных с диагностированной манифестной формой HBV-инфекции меньше числа носителей примерно в 100-200 раз (Айдагулова С. В., 2011).

При заболевании вирусным гепатитом В возможно одновременное заражение вирусом гепатита D – коинфекция HBV + HDV. Коинфекция может наблюдаться и у лиц, не имевших маркеров HBV-инфекции до инфицирования. При таком варианте развивается клиника острого гепатита, в крови выявляются серологические маркеры сразу двух острых инфекций (Schaefer S., 2005; Павроз К. А. и др., 2011). Клиника острого вирусного гепатита D развивается в случаях суперинфекции вирусом гепатита D, наслаиваемой на текущую HBV-инфекцию, у больных хроническим вирусным гепатитом В, у реконвалесцентов острого вирусного гепатита В или у здоровых носителей HBsAg. В лабораторных анализах при этом появляются

антитела к D-антигену (Каримов И. З. и др., 2004). Следует отметить, что D-вирус имеет свойство подавлять репликацию HBV, поэтому титр маркеров HBV-инфекции у суперинфицированных больных может значительно снижаться. Таким образом, продолжительность персистенции вируса гепатита В определяется течением суперинфекции гепатита D.

Характерной особенностью вируса гепатита С является его значительная генетическая изменчивость. В течение патологического процесса возможно одновременное образование и существование множества иммунологически различающихся антигенных вариантов вируса, которые обладают значительными возможностями адаптации, что и позволяет ему избегать действия иммунной системы хозяина (Rapicetta M. et al., 2000; Marcellin P. et al., 2002).

1.4. Краткая характеристика нейроэндокринной системы организма

В регуляции репродуктивной системы ведущую роль играет нейроэндокринная система организма, которая является одной из важнейших функциональных систем. Она включает в себя центральные и периферические звенья, работающие по принципу обратной связи (Filicori M. et al., 1984).

Эндокринные железы, совместно с нервной и иммунной системами, регулируют и координируют деятельность всех других систем организма, позволяя адекватно реагировать на постоянно изменяющиеся условия внешней и внутренней среды (Варламова и др., 2001).

Экстрагипоталамические церебральные структуры, в частности эпифиз, представляют собой первый уровень нейроэндокринной системы. Они воспринимают импульсы из внешней среды и от интерорецепторов и передают их в нейросекреторные ядра гипоталамуса, откуда информация попадает в гипофиз, непосредственно участвующий в регуляции зависимых от него эндокринных органов (Filicori M. et al., 1986).

Железы, зависящие от аденогипофиза (щитовидная железа, кора надпочечников, гонады) – это периферическое звено нейроэндокринной системы. Существуют также независимые от аденогипофиза железы – мозговая часть надпочечников, парашитовидные железы, околофолликулярные клетки щитовидной железы, α -, β -, γ -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, гормон-продуцирующие клетки желудочно-кишечного тракта, вилочковой железы и другие (Gougeon A., 1993).

В зависимости от функций и тканей-мишеней гормонов нейроэндокринную систему делят на несколько звеньев (Hall J. E. et al., 1992). Основным интересом в данной работе представляют ее гипофизарно-яичниковое, гипофизарно-тиреоидное и гипофизарно-надпочечниковое звенья.

1.4.1. Состояние системы нейроэндокринной регуляции и нарушения менструального цикла у женщин при различных патологических состояниях

Заболевания печени вирусной этиологии, в том числе хронические, нередко встречаются у женщин репродуктивного возраста. При неблагоприятных внешних и внутренних воздействиях в первую очередь страдает именно репродуктивная система женщины и механизмы становления ее регуляции (Treloar A. E. et al., 1967; Сазонова Е. О. и др., 2011).

Нормальное течение периода полового созревания зависит как от психоэмоциональных изменений, сопровождающих его, так и от соматического здоровья девушки (Apter D. et al., 1977; Баранаева Н. Ю., 2002; Ильмухина Л. В. и др., 2008). Эндокринные сбои, вызванные вирусными гепатитами, тормозят пубертатное развитие и препятствуют наступлению половой зрелости (Коколина В. Г., 2001).

В настоящее время можно говорить о прогрессивном снижении уровня репродуктивного здоровья подростков. Половина всей патологии в структуре гинекологических заболеваний у девушек 15-18 лет приходится на нарушения

менструального цикла (Tsafriri A. et al., 1993; Уварова Е. В., 2006; Орлова В. С. и др., 2009). В основе этих нарушений лежит срыв центральных звеньев регулирующего механизма системы гипоталамус-гипофиз-яичники, которые чрезвычайно чувствительны к различным факторам, в том числе системным инфекционным заболеваниям (Боярский К. Ю. и др., 2009).

Ожирение также является одной из причин снижения фертильности (Дурманова А. К. и др., 2014). При ожирении могут повышаться гормоны гипофизарно-яичниковой системы (лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, тестостерон), что также приводит к репродуктивным нарушениям у молодых женщин (Дурманова А. К. и др., 2014). Исследование гормонального статуса у пациенток с ожирением позволяет прогнозировать высокую частоту развития у них эндокринного бесплодия (Отарбаев Н. К. и др., 2014).

Ожирение часто сочетается с гормональной недостаточностью яичников. Увеличение массы жировой ткани приводит к усилению периферической конверсии андрогенов в эстрогены, что приводит к хронической гиперэстрогемии, которая в свою очередь служит пусковым моментом в развитии поликистоза яичников (Беляков Н. А. и др., 2005; Abir R. et al., 2012).

Влияние компонентов метаболического синдрома также заслуживает особого внимания на процесс становления репродуктивной функции девушек-подростков (Carprio S. et al., 1995; Cook S. et al., 2003; Беляков Н. А. и др., 2005). При метаболическом синдроме у девушек часто развивается яичниковая гиперандрогения (Nobels F. et al., 1992), позднее менархе, первичная аменорея. Нередко в ответ на изменение функционирования системы гипоталамус-гипофиз-яичники происходит увеличение яичников с развитием поликистозной структуры (Бутрова С. А., 2002; Чубриева С. Ю. и др., 2007).

При оценке влияния половых гормонов на метаболические показатели необходимо учитывать силу действия разных гормонов (Welt C. K. et al., 1997). Наиболее выраженным андрогенным действием обладает дигидротестостерон,

образующийся под действием фермента 5 α -редуктазы из тестостерона в волосяных фолликулах кожи. Тестостерон является относительно более слабым андрогеном, еще менее выражено андрогенное действие у андростендиона и дегидроэпиандростерона (Ниаури Д. А. и др., 2010). Что касается действия эстрогенов, оно ослабевает по мере превращения эстрадиола сначала в эстрон и далее в эстриол (Чубриева С. Ю. и др., 2007).

Известно, что пролактин оказывает многообразное действие на организм женщины. Его основная биологическая роль – рост молочных желез и регуляция лактации (Баранова Н. Ю., 2002). Пролактин поддерживает секрецию прогестерона, но повышение его уровня в крови тормозит стероидогенез в яичниках и развитие фолликулов, что является одной из частых причин бесплодия. К неспецифическим эффектам пролактина относят его адаптогенное действие, которое заключается в стимуляции роста внутренних органов и эритропоэза, гипергликемическом эффекте, активации липогенеза в жировой ткани, снижении экскреции воды в почках и влияние на реабсорбцию ионов Na⁺ и K⁺ (Климентьева Г. И. и др., 2014).

Повышение уровня пролактина является одной из частых причин бесплодия и наиболее частой причиной из гормональных форм бесплодия у женщин (Лекарева Т. М., 2007; Орлова В. С. и др., 2009).

Тестостерон помимо своей основной роли также имеет неспецифические функции. Он оказывает мощное анаболическое действие – активирует биосинтез белка, стимулирует рост и минерализацию костной ткани и развитие скелетной мускулатуры. К неспецифическим эффектам эстрогенов относят стимуляцию основного обмена и процессов заживления, анаболическое действие на кости и хрящи, расширение сосудов, усиление синтеза факторов свертывания крови II, VII, IX, X, снижение концентрации антитромбина III в крови (Отарбаев Н. К. и др., 2014).

Известно, что метаболические и другие эффекты андрогенов и эстрогенов обусловлены действием свободной фракции данных гормонов, уровень которой в свою очередь зависит от секс-стероид-связывающего глобулина, его содержания и

степени связывания с ним. Секс-стероид-связывающий глобулин связывает около 90% общего тестостерона и около 45% эстрадиола. Кроме того, эстрогены и тиреоидные гормоны (особенно трийодтиронин) стимулируют синтез секс-стероид-связывающего глобулина в печени, а остальные гормоны имеют противоположное действие (Vermeulen A. et al., 1999; Беляков Н. А. и др., 2005; Чубриева С. Ю. и др., 2007).

Высокие уровни прогестерона и эстрадиола в крови перед менструацией ведут к формированию предменструального синдрома, при чем степень тяжести и развитие той или иной формы заболевания напрямую зависит от содержания прогестерона и в меньшей степени – от содержания эстрогенов (Ковальский Г. Б. и др., 1996; Лекарева Т. М., 2007).

При тяжелой форме вирусного гепатита В в овуляционном пике регистрируются наиболее высокие показатели эстрадиола, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, а также билирубина, иммуноглобулинов и активности АЛТ. От содержания эстрадиола и лютеинизирующего гормона в крови зависят показатели гуморального иммунитета и пигментного обмена, что немаловажно при вирусном гепатите (Еналеева Д. Ш. и др., 2012).

Основной причиной снижения фертильности у женщин, больных классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников, является нарушение менструального цикла и позднее проведение пластики наружных половых органов (после 15 лет). При этом оптимальными показателями компенсации являются пониженные значения 17-ОН-прогестерона в сочетании с нормальными уровнями андрогенов и отсутствием клинических признаков декомпенсации или гиперкортицизма (Молашенко Н. В. и др., 2014).

Тиреоидная дисфункция более часто встречается у женщин в репродуктивном возрасте (Варламова Т. М. и др., 2001). Возникающие функциональные изменения щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз) неблагоприятно влияют на течение беременности (Чобитько В. Г. и др., 2014).

При многих нетиреоидных заболеваниях уровни общего тироксина, общего трийодтиронина и тиреотропного гормона в сыворотке изменяются, но клинические признаки дисфункции щитовидной железы отсутствуют, то есть у больного наблюдается эутиреоз. Изменения лабораторных показателей функции щитовидной железы при нетиреоидных заболеваниях называют псевдодисфункцией щитовидной железы (Подымова С. Д. и др., 1997). Таким образом, приходится отличать псевдодисфункцию щитовидной железы от изменений содержания тиреоидных гормонов, обусловленных заболеваниями щитовидной железы. Изменения общего тироксина, общего трийодтиронина и тиреотропного гормона при нетиреоидных заболеваниях могут быть обусловлены нарушениями транспорта и периферического метаболизма тироксина и трийодтиронина, нарушениями секреции тиреотропного гормона или (в редких случаях) дисфункцией самой щитовидной железы. Чем тяжелее основное заболевание, тем сильнее выражены перечисленные нарушения (Шестопапов А. В. и др., 2011).

Гипотиреоз и его неадекватное лечение во время беременности может привести к различного рода осложнениям беременности: анемии, преэклампсии, отслойке плаценты, послеродовым кровотечениям и нарушениям функции сердечно-сосудистой системы (Перминова С. Г. и др., 2006). Риск выкидыша, низкой массы тела плода, пороков развития развиваются при тиреотоксикозе у будущей матери (Варламова Т. М. и др., 2001; Шестопапов А. В. и др., 2011; Ловкова Ю. С. и др., 2012).

Роль тиреоидных гормонов как провоспалительных факторов и универсальных регуляторов неоангиогенеза, что является ключевым звеном опухолевой прогрессии, широко изучается во всем мире (Лисянская А. С. и др., 2012). К примеру, эпидемиологические исследования последних десятилетий продемонстрировали, что относительный риск развития рака яичника увеличивается на 80% (Ness R. B. et al., 2000), рака молочной железы – на 45-60% (Shering S. G. et al., 1996) при имеющемся

эпизоде гипертиреоза в анамнезе, а гипотиреоз, напротив, является фактором, снижающим риск развития рака молочной железы (Cristofanilli M. et al., 2005).

Несомненно, заболевания печени вирусной этиологии у женщин репродуктивного возраста представляют риск не только для ее здоровья, но и для здоровья ее потомства (Пестрикова Т. Ю. и др., 2012). Риск инфицирования ребенка вирусами гепатита при наличии активной вирусной инфекции у матери является основной проблемой в ведении больных вирусными гепатитами женщин, так как перинатальный путь инфицирования является одним из основных путей распространения HBV. В связи со значительно более низкой инфекциозностью HCV роль перинатального инфицирования в распространении этой инфекции меньше, чем у HBV, однако все же возможность перинатального пути инфицирования HCV неоднократно доказана.

Течение вирусного гепатита у беременных имеет свои особенности (Камилова С. К., 2012). Хроническая инфекция характеризуется, как правило, низкой активностью и редкостью обострений, которые наблюдаются чаще в первой половине беременности или после ее разрешения и проявляются нарастанием лабораторных признаков цитолиза. Во второй половине беременности за счет гиперкортицизма активность печеночного процесса нередко снижается, поскольку повреждение печени при вирусном гепатите преимущественно иммуноопосредовано (Косенко Н. А. и др., 2012). Если до наступления беременности у пациентки появляются признаки усиления печеночного процесса и/или холестаза, либо диагностируется цирроз печени с признаками портальной гипертензии, то во время беременности это может привести к развитию обострения или осложнений заболевания печени (Игнатова Т. М., 2000).

1.4.2. Роль печени в системе нейроэндокринной регуляции

Печень играет исключительную роль в организме. Гепатоциты занимают около 80% ее объема и содержат в себе несколько тысяч ферментов, участвуя в большом

количестве обменных процессов и затрагивая взаимоотношения углеводов, жиров и белков.

Можно с уверенностью сказать, что печень является органом, занимающим центральное место в обмене веществ. Она участвует в таких метаболических превращениях, как синтез многих белков, липопротеидов, гликогена; образование желчи; метаболизм гормонов, лекарств; нейтрализация многих токсических продуктов; накопление железа, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты; промежуточный обмен аминокислот и жиров (Калинина Э. Н. и др. 2005).

Влияние печени на метаболизм гормонов не ограничивается тем, что она синтезирует холестерин (основу, из которой затем образуются все стероидные гормоны), здесь они также подвергаются инактивации. С помощью ферментов в гепатоцитах происходит распад стероидных гормонов, и ведущую роль в этом процессе играет глюкуроновая кислота. В печени также в значительной степени происходит инактивация гормонов щитовидной железы, антидиуретического гормона, инсулина.

Различные заболевания, при которых происходит поражение ткани печени, неизбежно приводят к глубоким изменениям обмена веществ и нейроэндокринной регуляции организма (Завьялов А. В. и др., 2004).

В первую очередь при нарушении функции печени в организме повышается содержание гормонов коры надпочечников, которые не подвергаются полному расщеплению. Интенсивнее всего идет накопление альдостерона, избыток которого приводит к задержке натрия и воды в организме, вследствие чего возникают отеки, поднимается артериальное давление и т.д.

При хронических болезнях печени метаболизм эстрогенов и тестостерона часто нарушается, что приводит к появлению сосудистых звездочек, выпадению волос на лобке и в подмышечной области и нарушениям менструального цикла у женщин (Климентьева Г. И. и др., 2014).

Различные формы дисфункции щитовидной железы также относятся к эндокринным нарушениям, выявляемым в 7-12% случаев хронического гепатита. К ним относятся гипотиреоз, гипертиреоз, тиреоидит Хашимото, обнаружение антител к тиреоглобулину в высоком титре.

В связи с этим важным фактором репродуктивного здоровья женщины является ее соматическое и физическое здоровье. Таким образом, данные, приведенные в литературном обзоре, убедительно показывают, что вирусные гепатиты в зависимости от своей этиологии и течения оказывают различное воздействие на организм. В настоящее время достаточно остро стоит проблема ранней диагностики и своевременно начатого лечения вирусного гепатита. Сведения о нарушениях в системе нейроэндокринной регуляции при вирусных гепатитах носят фрагментарный характер и нередко не учитываются в планах лечения, в связи с чем необходимы мероприятия по разработке фундаментальных аспектов о влиянии вирусных гепатитов на нейроэндокринную систему женщин репродуктивного возраста.

ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинических групп

Работа выполнена на базе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (вр. и. о. директора – д. м. н. Л. В. Рычкова) в лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы (зав. лабораторией – д. м. н., профессор Л. Ф. Шолохов) в период с 2009 по 2014 год. Клиническое обследование женщин, больных вирусными гепатитами А, В и С проводилось в гепатологическом отделении ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» г. Иркутска (главный врач – к. м. н. В. А. Хабудаев).

Было обследовано 98 женщин репродуктивного возраста (средний возраст $27,7 \pm 0,7$ лет) в период с 2009 по 2013 год. В работе с обследуемыми были соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2013 ред.)).

Основная группа была сформирована из 70 пациенток гепатологического отделения ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» г. Иркутска, больных острыми и хроническими вирусными гепатитами В и С и вирусным гепатитом А (средний возраст $26,5 \pm 0,9$ лет). Критериями отбора в основную группу являлись репродуктивный возраст женщин (15-49 лет) и отсутствие сопутствующей эндокринной патологии.

Контрольную группу составили 28 практически здоровых женщин (средний возраст $30,8 \pm 0,5$ лет) без патологии нейроэндокринной системы и нарушений менструального цикла. Контрольная группа была сформирована из женщин, проходящих плановое гинекологическое и эндокринологическое обследование в Центре инновационной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

В зависимости от характера течения вирусного гепатита все обследуемые были разделены на две группы:

1 группа – 36 женщин (средний возраст $25,3 \pm 1,3$ лет), находящихся в периоде разгара острого вирусного гепатита (ОВГ), протекавшего в желтушной форме среднетяжелой и тяжелой степени тяжести;

2 группа – 34 пациентки (средний возраст $27,8 \pm 1,2$ 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.

В зависимости от этиологии заболевания все женщины, больные острыми и хроническими вирусными гепатитами, были также разделены на шесть групп:

- 19 женщин, больных острым вирусным гепатитом А;
- 14 женщин, больных острым вирусным гепатитом В;
- 3 женщины, больные острым вирусным гепатитом С;
- 14 женщин, больных хроническим вирусным гепатитом В;
- 18 женщин, больных хроническим вирусным гепатитом С;
- 2 женщины, больные хроническим вирусным микст-гепатитом В+С (рис. 8).

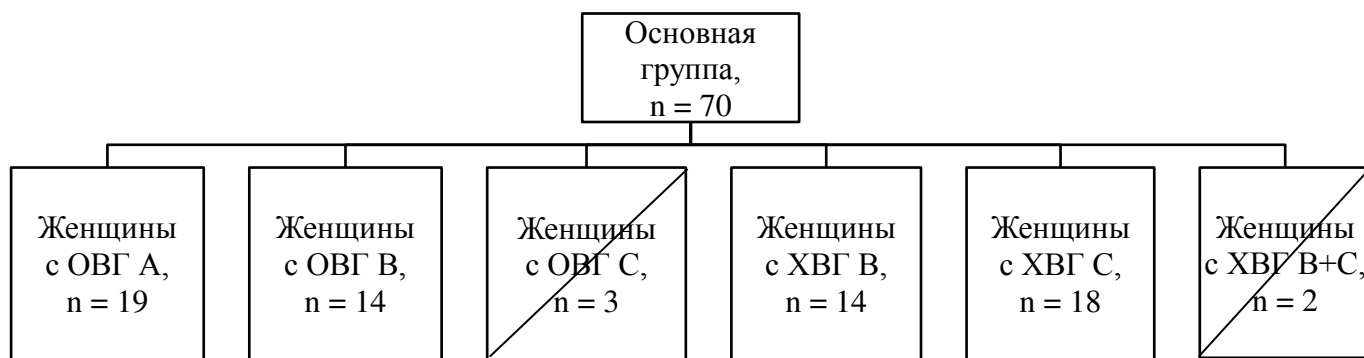


Рис. 8. Схема деления основной группы на подгруппы в зависимости от этиологии

Подгруппы женщин, больных ОВГ С, и женщин, больных ХВГ В+С, были исключены из исследования из-за малочисленности.

Маркером остроты процесса была взята степень активности хронического вирусного гепатита, определенная врачом-гепатологом и значащаяся в диагнозе пациенток. В настоящее время используется несколько классификаций степени активности хронического гепатита (Knodell R. G. et. al., 1981; Lok A. S. F. et al., 1985; Scheuer P. J., 1991; Bianchi L. et al., 1994). Наиболее популярен индекс гистологической активности, предложенный Knodell и соавт. (Knodell R. G. et. al., 1981), который учитывает в баллах морфологические компоненты хронического гепатита: перипортальные некрозы, внутридольковые фокальные некрозы, дистрофию гепатоцитов, воспалительный инфильтрат в портальных трактах, фиброз. В соответствии с количеством баллов лечащий врач выставляет в диагнозе соответствующую степень активности воспалительного процесса: минимальную, низкую, умеренную либо высокую (Серов В. В., 1996; Донцов Д. В. и др., 2011).

В результате женщины, больные ХВГ, были разделены на четыре группы: группа пациенток с минимальной степенью активности ХВГ (10 человек); группа пациенток с низкой степенью активности (8 человек); группа пациенток с умеренной степенью активности ХВГ (10 человек); группа пациенток с высокой степенью активности (6 человек) (рис. 9).



Рис. 9. Схема деления 2 группы (больные ХВГ) на подгруппы в зависимости от степени активности процесса

В зависимости от характера менструального цикла среди пациенток с вирусными гепатитами были выделены четыре подгруппы:

– пациентки с ОВГ, у которых на фоне заболевания вирусным гепатитом клинических проявлений нарушений менструального цикла (НМЦ) не было выявлено;

– пациентки с ОВГ, у которых на фоне заболевания вирусным гепатитом появились нарушения менструальной функции;

– пациентки с ХВГ, у которых на фоне заболевания вирусным гепатитом клинических проявлений НМЦ не было выявлено;

– пациентки с ХВГ, у которых на фоне заболевания вирусным гепатитом появились НМЦ (рис. 10).

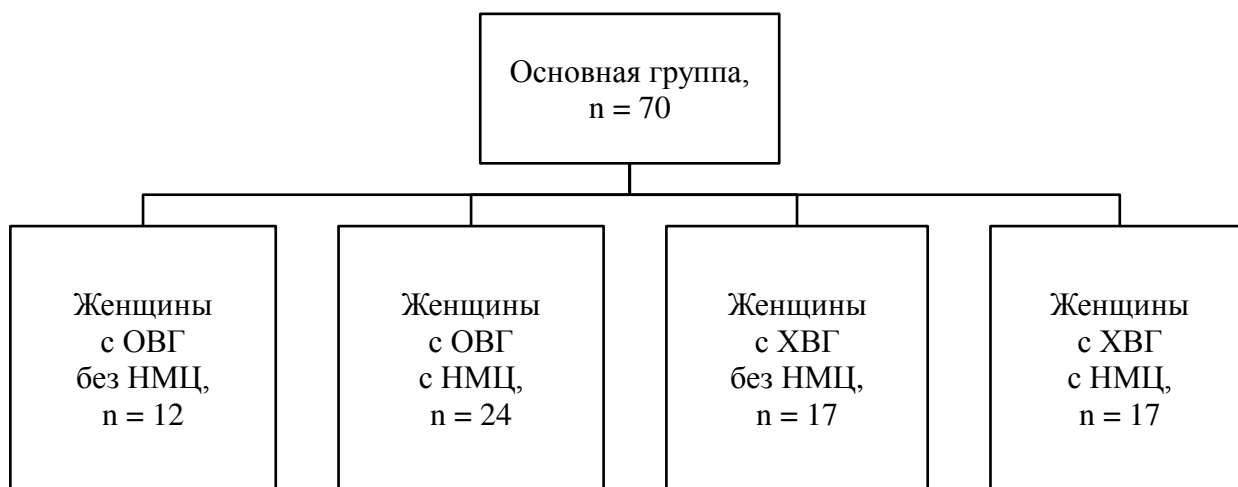


Рис. 10. Схема деления основной группы на подгруппы в зависимости от характера менструального цикла

До заболевания вирусным гепатитом у обследованных женщин отклонений менструаций отмечено не было.

Нарушения менструального цикла (НМЦ) проявлялись в виде задержек менструаций от нескольких дней до 2-3 недель, вплоть до аменореи, обильных или скудных менструаций. Всего было выделено 9 типов нарушений менструального цикла:

- аменорея вторичная – отсутствие менструаций в течение трех циклов подряд с предшествующими нормальными менструациями (8 женщин);
 - олигоменорея – редкие и нерегулярные менструации (3 женщины);
 - опсоменорея – увеличение менструального цикла до 35 дней и более (9 женщин);
 - олигоопсоменорея – нерегулярные скудные менструации, интервал между циклами составляет 40 дней и более (1 пациентка);
 - гипоменорея – скудные менструации, сопровождающиеся кровопотерей менее физиологической нормы (менее 50 мл) (2 женщины);
 - полименорея – обильные длительные кровопотери во время менструаций (14 пациенток);
 - дисменорея – болезненные менструации (2 женщины);
 - дисменорея вторичная, совмещенная с полименореей (1 пациентка);
 - дисменорея вторичная, совмещенная с олигоопсоменореей (1 пациентка).
- Нарушения менструального цикла были отмечены у 66,7% больных ОВГ и 50% больных ХВГ женщин (таб. 2).

Таблица 2

Различные типы нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста, больных ОВГ и ХВГ

Тип НМЦ	Доля больных ОВГ, %	Доля больных ХВГ, %
Аменорея вторичная	12,5	29,41
Олигоменорея	8,33	5,88
Опсоменорея	25,0	17,65
Олигоопсоменорея	0	5,88
Гипоменорея	4,17	5,88
Полименорея	37,5	29,41
Дисменорея	4,17	5,88
Дисменорея вторичная; полименорея	4,17	0
Дисменорея вторичная; олигоопсоменорея	4,17	0

2.2. Методы исследования

Методы стандартного клинического обследования: сбор анамнеза, общеклиническое обследование и консультация узких специалистов (гинеколога, эндокринолога) для выявления сопутствующих заболеваний. Всем обследуемым женщинам проводилось физикальное обследование, пальпация края печени, селезенки, осмотр молочных желез, наружных половых органов. Объективный осмотр включал оценку параметров физического развития, измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений; осмотр кожи и склер для оценки наличия или отсутствия геморрагий, желтухи, отеков.

Лабораторные методы исследования. В качестве материала для лабораторных исследований использовалась сыворотка крови. Забор крови производился в гепатологическом отделении ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» г. Иркутска и в Центре инновационной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Кровь бралась с помощью одноразовых вакуумных систем (BD Vacutainer) с активатором свертывания (SiO_2) из локтевой вены, после 15-минутного отдыха, натощак, с 8 до 9 часов утра, с учетом фаз менструального цикла (на 5-9 день менструального цикла) или на фоне аменореи, до проведения лечения. После взятия венозная кровь была своевременно доставлена в лабораторию. При комнатной температуре время доставки не превышало 60 мин после взятия крови. В случаях, когда доставка крови осуществлялась в течение дня, она хранилась при температуре от плюс 4 °С до плюс 6 °С (в холодильнике) и далее в специальных транспортных контейнерах доставлялась в лабораторию.

Сыворотку крови для исследований получали путем центрифугирования пробирок при 3000 об/мин в течение 10 минут. Полученная сыворотка хранилась в одноразовых пробирках типа Eppendorf при минус 25 °С, размораживание при необходимости производили не более одного раза.

Оценка состояния системы нейроэндокринной регуляции у здоровых женщин и больных вирусными гепатитами А, В и С проводилась в лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (зав. лабораторией – д. м. н., профессор Л. Ф. Шолохов) в период с 2009 по 2013 год.

Определение концентраций тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), свободного трийодтиронина (Св. T_3), свободного тироксина (Св. T_4), а также пролактина (ПРЛ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола (E_2), тестостерона (Тс), 17-ОН-прогестерона (17-ОН-Пр) и кортизола (Корт) проводилось методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе Cobos ELL (США). Концентрацию гормонов ТТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ выражали в мЕД/мл; тироксина, трийодтиронина, тестостерона, кортизола и 17-ОН-Пр – в нмоль/л; Св. T_3 , Св. T_4 и эстрадиола – в пмоль/л.

Для оценки функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы у всех обследуемых женщин при определении уровня тиреоидных гормонов рассчитывали универсальные системные индексы с использованием автоматизированной обработки данных – интегральный тиреоидный индекс (ИТИ), индекс периферической конверсии (ИПК), а также индекс прогрессирующей периферической конверсии (ИпПК):

- Интегральный тиреоидный индекс (ИТИ) = $(\text{Св. } T_3 + \text{Св. } T_4) / \text{ТТГ}$
- Индекс периферической конверсии (ИПК) = T_4 / T_3
- Индекс прогрессирующей периферической конверсии (ИпПК) = $\text{Св. } T_4 / \text{Св. } T_3$

Также были разработаны и оценены оригинальные тиреоидные индексы:

- $T_3 / \text{Св. } T_3$ – доля свободной фракции трийодтиронина на фоне его общего содержания;
- $T_4 / \text{Св. } T_4$ – доля свободной фракции тироксина на фоне его общего содержания;

– Св. T_4/TTG – индекс соответствия функции щитовидной железы функции гипофиза.

Для оценки функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у обследуемых женщин были рассчитаны соотношение ЛГ и ФСГ (ЛГ/ФСГ) и коэффициент T_3/E_2 . Соотношение ФСГ и ЛГ определяет способность пары к зачатию, то есть обеспечивает фертильность, а коэффициент T_3/E_2 используют для выявления повышенного уровня эстрогенов.

Статистическая обработка результатов. 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 – ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; специалист по работе с программой – заведующий кафедрой информатики и компьютерных технологий ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», Заслуженный работник высшей школы РФ, к. ф.-х. н. И. М. Михалевич). Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерий согласия Колмогорова-Смирнова. Вследствие того, что выборка характеризовалась преимущественно неправильным распределением, оценку различий количественных показателей между исследуемыми группами проводили с использованием критерия Манна – Уитни (Mann – Whitney (U-test)) при 5% уровне значимости ($p \leq 0,05$). Для принятия решения об отнесении женщин, больных вирусными гепатитами, в группу риска по возникновению нарушений менструального цикла был использован аппарат дискриминантного анализа. Оценка информативности признаков проводилась по F-критерию Фишера, различия сравниваемых показателей считали значимыми при $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Функциональное состояние системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами

При анализе полученных данных было установлено, что при заболевании вирусными гепатитами у женщин репродуктивного возраста возникают нарушения во всех исследуемых звеньях системы нейроэндокринной регуляции.

Показатели уровней гормонов гипофизарно-тиреоидной системы (ГТС) у обследованных женщин, больных острыми и хроническими вирусными гепатитами, представлены в таблице 3.

Установлено, что у женщин репродуктивного возраста, больных ОВГ, выявлены статистически значимые повышения концентраций гормонов и индексов ГТС: концентрация T_4 оказалась в 1,6 раза выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$), Св. T_3 и T_4 /Св. T_4 – в 1,5 раза ($p < 0,001$; $p < 0,001$), T_3 – в 1,2 раза ($p < 0,001$), ИПК – в 1,3 раза ($p < 0,001$), Св. T_4 – в 1,1 раза ($p = 0,026$). Выявлено снижение коэффициентов ИПК и T_3 /Св. T_3 – в 1,4 и в 1,3 раза, соответственно, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$; $p = 0,036$). Различия статистически значимы по U-критерию. Неизменными остались концентрация ТТГ и коэффициенты ИТИ и Св. T_4 /ТТГ.

У женщин, больных ХВГ, также выявлено статистически значимое увеличение уровня тиреоидных гормонов T_4 , Св. T_4 и Св. T_3 по сравнению с контрольной группой – в 1,3, 1,2 и 1,5 раза, соответственно ($p < 0,001$, $p = 0,027$ и $p < 0,001$). Изменения концентрации ТТГ и T_3 по сравнению с контролем не было статистически значимым. У женщин, больных ХВГ, установлено повышение ИПК в 1,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой и снижение показателя T_3 /Св. T_3 в 1,3 раза ($p = 0,034$). Различия статистически значимы по U-критерию.

Таблица 3

Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у женщин репродуктивного возраста, больных острыми и хроническими вирусными гепатитами

Гормоны ГТС	Контрольная группа, n = 28	ОВГ, n = 36	ХВГ, n = 34
ТТГ (мЕД/мл)	1,80±0,73	1,88±0,79	2,00±0,80
T ₄ (нмоль/л)	109,07±16,18	169,67±39,32 (p < 0,001) *	145,41±37,04 (p < 0,001) * (p = 0,012) **
T ₃ (нмоль/л)	2,09±0,37	2,60±0,62 (p < 0,001) *	2,31±0,68
Св. T ₄ (пмоль/л)	12,73±2,36	13,94±3,22 (p = 0,026) *	15,10±4,89 (p = 0,027) *
Св. T ₃ (пмоль/л)	3,88±1,36	5,86±1,85 (p < 0,001) *	5,94±3,04 (p < 0,001) *
(Св. T ₃ + Св. T ₄) / ТТГ (ИТИ)	11,25±5,87	12,61±6,41	12,43±6,59
T ₄ /T ₃ (ИПК)	53,31±10,27	68,90±25,04 (p < 0,001) *	66,75±19,34 (p < 0,001) *
Св. T ₄ /Св. T ₃ (ИпПК)	3,65±1,33	2,54±0,83 (p < 0,001) *	2,98±1,34
Св. T ₄ /ТТГ	8,54±4,30	8,86±4,67	9,11±5,37
T ₄ /Св. T ₄	8,74±1,49	12,96±5,51 (p < 0,001) *	10,21±3,0 (p = 0,005) **
T ₃ /Св. T ₃	0,61±0,24	0,48±0,16 (p = 0,036) *	0,47±0,22 (p = 0,034) *

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой; ** – статистически значимые различия по сравнению с группой больных ОВГ.

При оценке показателей уровней тиреоидных гормонов у пациенток, больных ХВГ, выявлен статистически значимый более низкий уровень T₄ по сравнению с таковым у пациенток, больных ОВГ (в 1,2 раза; p = 0,012), а также достоверно ниже у них оказался коэффициент T₄/Св. T₄ (в 1,3 раза; p = 0,005). Статистически значимых различий содержания других тиреоидных гормонов, ТТГ и тиреоидных индексов в данных группах не установлено.

Анализ полученных результатов свидетельствует о существенном изменении функционального состояния ГТС у женщин репродуктивного возраста, больных острыми и хроническими вирусными гепатитами, по сравнению с практически здоровыми женщинами. Таким образом, изменения гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у женщин, больных ОВГ, свидетельствуют о развитии у них синдрома эутиреоидной патологии с высоким уровнем T_4 , сопровождающимся повышением T_3 , которое чаще выявляется при острой патологии. Такие изменения состояния ГТС при вирусных гепатитах связаны, по-видимому, с уменьшением периферической конверсии тиреоидных гормонов.

Снижение индекса $T_3/\text{Св. } T_3$ при ОВГ установлено на фоне повышения общих фракций тиреоидных гормонов, снижения доли Св. T_4 и увеличения доли Св. T_3 – наиболее активного гормона щитовидной железы. Повышение ИПК при ХВГ свидетельствует об уменьшении конверсии T_4 в T_3 , а увеличение доли Св. T_3 (показатель $T_3/\text{Св. } T_3$ снижен) позволяет утверждать, что поддержание уровня тиреоидных гормонов идет преимущественно за счет Св. T_3 .

При ХВГ наблюдаются все варианты синдрома эутиреоидной патологии, и изменения показателей тиреоидных гормонов имеют более разнонаправленный характер. Это, вероятно, связано с разнородностью длительности и тяжести его течения, различием индекса гистологической активности, степенью фиброза и др.

В зависимости от клинического проявления вирусного гепатита, наибольшие изменения концентраций тиреоидных гормонов выявлены у женщин репродуктивного возраста, больных острыми вирусными гепатитами. Полученные данные свидетельствуют о дифференцированном изменении функционального состояния ГТС у пациенток с различным проявлением вирусного гепатита.

Показатели уровней гормонов гипофизарно-яичниковой (ГЯС) и гипофизарно-надпочечниковой систем (ГНС) у обследованных женщин, больных острыми и хроническими вирусными гепатитами, представлены в таблице 4.

Таблица 4

Функциональное состояние гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой систем у женщин репродуктивного возраста, больных острыми и хроническими вирусными гепатитами

Гормоны ГЯС и ГНС	Контрольная группа, n = 28	ОВГ, n = 36	ХВГ, n = 34
ПРЛ (мЕД/мл)	242,57±107,07	428,03±309,22 (p = 0,022) *	404,06±248,18 (p = 0,002) *
ЛГ (мЕД/мл)	4,06±1,75	4,09±2,47	5,19±3,35
ФСГ (мЕД/мл)	3,70±1,87	4,61±2,63	7,18±3,57 (p < 0,001) * (p < 0,001) **
ЛГ/ФСГ	1,640±1,55	1,121±1,14	0,909±1,10 (p = 0,006) *
E ₂ (пмоль/л)	116,61±32,02	295,01±150,58 (p < 0,001) *	290,29±158,33 (p < 0,001) *
Тс (нмоль/л)	2,78±1,62	4,05±1,83 (p = 0,002) *	3,83±2,71
Тс/E ₂	0,024±0,01	0,017±0,01 (p = 0,016) *	0,016±0,02 (p = 0,004) *
17-ОН-Пр (нмоль/л)	4,42±2,06	1,62±1,12 (p < 0,001) *	1,52±1,27 (p < 0,001) *
Кортизол (нмоль/л)	538,57±195,82	544,53±229,73	454,76±142,94

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой; ** – статистически значимые различия по сравнению с группой больных ОВГ.

В результате проведенных исследований уровней гормонов ГЯС установлено, что у женщин, больных ОВГ, выявлено статистически значимое повышение концентраций ПРЛ (в 1,8 раза; p = 0,022), E₂ (в 2,5 раза; p < 0,001) и Тс (в 1,5 раза; p = 0,002) по сравнению с контрольной группой. Изменения уровней ЛГ и ФСГ не установлено. Концентрация 17-ОН-Пр в обследуемой группе была достоверно ниже контроля в 2,7 раза (p < 0,001). Различия статистически значимы по U-критерию.

Соотношение ЛГ/ФСГ у женщин, больных острыми гепатитами, статистически достоверного различия с контролем не имело, а что касается коэффициента Тс/E₂ – он оказался ниже, чем в контрольной группе (в 1,4 раза; p = 0,016).

У женщин, больных ХВГ, имелось статистически значимое увеличение уровня таких исследуемых гормонов ГЯС, как ПРЛ, ФСГ и E_2 – в 1,7, 1,9 и 2,5 раза, соответственно, по сравнению с контрольной группой ($p = 0,002$, $p < 0,001$ и $p < 0,001$). Снижение концентрации 17-ОН-Пр по сравнению с контрольной группой было статистически значимо (в 2,9 раза; $p < 0,001$).

Снижены оказались оба репродуктивных коэффициента – Тс/ E_2 и ЛГ/ФСГ – в 1,5 и в 1,8 раза соответственно ($p = 0,004$ и $p = 0,006$), что свидетельствует об увеличении эстрогенной насыщенности организма. Различия статистически значимы по U-критерию.

При сравнении концентрации гормонов ГЯС у женщин, больных ОВГ и ХВГ, выявлено, что уровень ФСГ среди пациенток с ХВГ достоверно выше, чем у пациенток с ОВГ (в 1,6 раза; $p < 0,001$). Различие статистически значимо по U-критерию.

Как при ОВГ, так и при ХВГ уровень кортизола у обследуемых женщин остался на уровне контрольной группы, что, возможно, является следствием повышенного расхода 17-ОН-Пр для поддержания уровня кортизола как стресс-лимитирующего гормона на высоком уровне.

Относительно высокие уровни ПРЛ и ЛГ на фоне повышения периферических гормонов ГЯС свидетельствуют об утрате отрицательной обратной связи между гонадами и гипофизом. Полученные данные свидетельствуют о гиперэстрогенизме у женщин, больных вирусными гепатитами, по сравнению со здоровыми женщинами.

3.2. Особенности функционирования системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, в зависимости от этиологии

Показатели уровней тиреоидных гормонов и ТТГ и тиреоидные индексы обследованных женщин, больных вирусными гепатитами, в зависимости от этиологии представлены в таблице 5.

Таблица 5

Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, в зависимости от этиологии

Гормоны ГТС	Контрольная группа, n = 28	ОВГ А, n = 19	ОВГ В, n = 14	ХВГ В, n = 14	ХВГ С, n = 18
ТТГ (мЕД/мл)	1,80±0,73	1,86±0,77	1,76±0,74	2,04±0,82	1,97±0,84
T ₄ (нмоль/л)	109,07±16,18	167,47±36,32 (p < 0,001) *	174,14±47,88 (p < 0,001) * (p = 0,022) **	137,57±25,35 (p = 0,001) *	151,33±43,84 (p = 0,001) *
T ₃ (нмоль/л)	2,09±0,37	2,64±0,65 (p < 0,001) *	2,46±0,37 (p = 0,009) *	2,21±0,70	2,33±0,70 (p = 0,038) *
Св. T ₄ (пмоль/л)	12,73±2,36	14,57±2,67 (p = 0,006) *	12,96±4,04	14,09±5,96	15,47±4,08 (p = 0,020) *
Св. T ₃ (пмоль/л)	3,88±1,36	6,12±1,90 (p < 0,001) *	5,64±1,94 (p = 0,001) *	5,83±1,85 (p = 0,001) *	6,21±3,86 (p = 0,005) *
(Св. T ₃ + Св. T ₄) / ТТГ (ИТИ)	11,25±5,87	13,51±7,05	12,21±5,97	11,40±7,35	13,23±6,35
T ₄ /T ₃ (ИПК)	53,31±10,27	68,90±30,68 (p = 0,009) *	70,98±17,23 (p < 0,001) *	65,43±15,86 (p = 0,007) *	69,35±22,34 (p = 0,005) *
Св. T ₄ /Св. T ₃ (ИпПК)	3,65±1,33	2,58±0,84 (p = 0,002) *	2,42±0,87 (p = 0,002) *	2,50±0,89 (p = 0,007) *	3,18±1,54
Св. T ₄ /ТТГ	8,54±4,30	9,50±5,02	8,49±4,56	8,18±5,95	9,71±5,17
T ₄ /Св. T ₄	8,74±1,49	11,65±2,51 (p < 0,001) *	15,11±8,04 (p < 0,001) * (p = 0,048) **	10,85±3,51	9,98±2,54
T ₃ /Св. T ₃	0,61±0,24	0,47±0,19	0,47±0,14	0,40±0,12 (p = 0,003) *	0,50±0,27

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой; ** – статистически значимые различия по сравнению с группой больных ХВГ В.

У больных ОВГ А в функционировании гипофизарного звена гипофизарно-тиреоидной системы, определяемого по содержанию тиреотропного гормона (ТТГ), изменений не выявлено. При оценке состояния периферического звена гипофизарно-тиреоидной системы было установлено статистически значимое увеличение основного гормона щитовидной железы (T₄) в 1,5 раза (p < 0,001) и наиболее активного гормона T₃ в 1,3 раза (p < 0,001). В связи с этим следует отметить, что

индекс периферической конверсии (T_4/T_3) является большим у пациентов с ОВГ А (в 1,3 раза; $p = 0.009$) по сравнению со здоровыми женщинами. Таким образом, увеличение уровней периферических гормонов T_4 и T_3 идет в большей степени за счет T_4 . 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, активность ГТС поддерживается на более высоком уровне, что свидетельствует о достаточном резерве данной системы, способной поддерживать тиреоидный гомеостаз в этих условиях.

Факт отсутствия изменений в тиреотропной функции возможно свидетельствует о нарушении регуляции отрицательной обратной связи гипофиза с щитовидной железой или может быть следствием увеличения чувствительности тиреоцитов к ТТГ.

Метаболически активными тиреоидными гормонами являются их свободные фракции, то есть гормоны, освобожденные от белков-переносчиков. В норме свободная фракция T_4 (Св. T_4) составляет 0,05% от общего T_4 . У больных ОВГ А отмечается увеличение ее по сравнению с контролем в 1,1 раза ($p = 0,006$). В норме свободная фракция T_3 (Св. T_3) составляет 0,3% от общего T_3 . У больных ОВГ А отмечено увеличение содержания Св. T_3 – в 1,6 раза по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Соотношение T_4 /Св. T_4 у больных ОВГ А увеличивается в 1,3 раза ($p < 0,001$), в то время как соотношение T_3 /Св. T_3 не изменено по сравнению с контрольной группой. Оценивая показатель прогрессирующей конверсии периферических гормонов (ИпПК) можно утверждать, что наиболее выраженная конверсия периферических гормонов идет в сторону образования Св. T_3 , который является более активным (активность Св. T_3 превышает таковую у Св. T_4 в 10 раз) – ИпПК снижен по сравнению с контрольной группой в 1,4 раза ($p = 0,002$). Различия статистически значимы по U-критерию.

Несмотря на выявленные значимые изменения периферической конверсии тиреоидных гормонов, интегральный тиреоидный индекс не меняется. Это свидетельствует о том, что происходящие изменения в гипофизарно-тиреоидной системы 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 . Индекс Св. T_4 /ТТГ также не изменен, что свидетельствует о соответствии взаимовлияния Св. T_4 и ТТГ.

У больных ОВГ В статистически значимых изменений в содержании ТТГ не выявлено. В периферическом звене ГТС у больных ОВГ В отмечены схожие с ОВГ А изменения, за исключением того, что содержание Св. T_4 у них не изменено. T_4 и T_3 по сравнению с контрольной группой повышены в 1,6 и в 1,2 раза соответственно ($p < 0,001$ и $p = 0,009$), Св. T_3 – в 1,5 раза ($p = 0,001$). ИПК у больных ОВГ В повышен в 1,3 раза ($p < 0,001$), что также говорит о том, что уровень периферической конверсии T_4 в T_3 падает. ИПК в этой группе больных снижен еще больше – в 1,5 раза ($p = 0,002$) – в основном за счет неизменного уровня Св. T_4 . Соотношение T_4 /Св. T_4 повышено по сравнению с контрольной группой в 1,7 раза ($p < 0,001$) по той же причине – увеличенном уровне T_4 при неизменном Св. T_4 . Различия статистически значимы по U-критерию. Индексы T_3 /Св. T_3 , ИТИ и Св. T_4 /ТТГ по сравнению с контролем не изменены.

При хронических гепатитах функциональное состояние ГТС более несбалансированное, чем при острых. Уровень ТТГ и при ХВГ В, и при ХВГ С, не отличается от уровней контрольной группы, а содержание Св. T_3 повышено – в 1,5 раза и в 1,6 раза, соответственно ($p = 0,001$ и $p = 0,005$). Так же, примерно одинаково повышено содержание T_4 – в 1,3 и в 1,4 раза ($p = 0,001$ и $p = 0,001$), соответственно. Что касается свободной фракции T_4 , она повышена лишь при ХВГ С

(в 1,2 раза; $p = 0,020$), так же, как и общая фракция T_3 (в 1,1 раза; $p = 0,038$). Различия статистически значимы по U-критерию.

При изучении тиреоидных индексов у больных ХВГ В и ХВГ С не установлено изменений ИТИ, Св. $T_4/ТТГ$ и $T_4/Св. T_4$. ИПК повышен в обеих этих группах – в 1,2 и 1,3 раза соответственно ($p = 0,007$ и $p = 0,005$). ИпПК снижен при ХВГ В (в 1,5 раза; $p = 0,007$) и остается неизменным по сравнению с контрольной группой при ХВГ С. $T_3/Св. T_3$ также снижен только у больных ХВГ В – в 1,5 раза ($p = 0,003$). Различия статистически значимы по U-критерию.

Таким образом, наблюдаемые изменения в функционировании гипофизарно-тиреоидной системы отражают адаптационно-приспособительные процессы, направленные на поддержание гомеостаза организма.

При оценке функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы нами были получены следующие данные (табл. 6). У женщин, больных ОВГ А, не наблюдалось статистически значимого повышения содержания ПРЛ по сравнению с контрольной группой. Содержание ЛГ и ФСГ оставалось в норме. Концентрация T_c в сыворотке крови больных женщин была повышена (в 1,4 раза, $p = 0,034$). У пациенток с ОВГ А содержание E_2 в сыворотке крови было в 2,7 раз выше, чем в сыворотке крови здоровых женщин ($p < 0,001$), а содержание 17-ОН-Пр, напротив, снизилось в 3,2 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Различия статистически значимы по U-критерию.

У больных ОВГ В повышено содержание всех гормонов ГЯС, кроме ЛГ и ФСГ, и содержание 17-ОН-Пр ниже контроля в 2,1 раза ($p = 0,001$). Больше всех повышены E_2 (в 2,5 раза; $p < 0,001$) и ПРЛ (в 2,1 раза; $p = 0,006$). Уровень T_c у больных ОВГ В выше уровня контрольной группы в 1,6 раза ($p = 0,003$). Различия статистически значимы по U-критерию.

При ХВГ В концентрация ПРЛ оказалась выше, чем у контрольной группы (в 1,7 раза; $p = 0,015$), уровень 17-ОН-Пр снизился в 4,4 раза ($p < 0,001$). Содержание ЛГ статистически значимого различия с контрольной группой не имело.

Концентрация ФСГ при заболевании ХВГ В выросла в 2 раза ($p < 0,001$), содержание E_2 увеличилось в 2,6 раза ($p < 0,001$), а уровень Тс стал выше в 1,7 раза ($p = 0,031$) по сравнению с контрольной группой. Различия статистически значимы по U-критерию.

Таблица 6

Функциональное состояние гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой систем у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, в зависимости от этиологии

Гормоны ГЯС и ГНС	Контрольная группа, n = 28	ОВГ А, n = 19	ОВГ В, n = 14	ХВГ В, n = 14	ХВГ С, n = 18
ПРЛ (мЕД/мл)	242,57±107,07	349,84±264,28	498,93±354,93 ($p = 0,006$) *	404,86±224,43 ($p = 0,015$) *	386,94±279,49 ($p = 0,029$) *
ЛГ (мЕД/мл)	4,06±1,75	4,17±2,78	3,57±1,90	5,39±3,39	5,32±3,48
ФСГ (мЕД/мл)	3,70±1,87	3,78±2,37	5,19±2,70 ($p = 0,023$) **	7,24±3,65 ($p < 0,001$) *	6,32±2,52 ($p = 0,001$) *
ЛГ/ФСГ	1,640±1,55	1,410±1,44	0,774±0,53 ($p = 0,044$) *	0,779±0,48 ($p = 0,027$) *	1,092±1,43
E_2 (пмоль/л)	116,61±32,02	310,02±159,11 ($p < 0,001$) *	293,64±153,12 ($p < 0,001$) *	300,00±127,74 ($p < 0,001$) *	288,78±188,69 ($p < 0,001$) *
Тс (нмоль/л)	2,78±1,62	3,83±2,05 ($p = 0,034$) *	4,34±1,54 ($p = 0,003$) *	4,62±3,20 ($p = 0,031$) *	3,31±2,30
Тс/ E_2	0,024±0,01	0,014±0,01 ($p = 0,006$) *	0,019±0,01	0,017±0,01	0,016±0,01 ($p = 0,004$) *
17-ОН-Пр (нмоль/л)	4,42±2,06	1,39±0,91 ($p < 0,001$) *	2,10±1,31 ($p = 0,001$) * ($p = 0,011$) **	1,01±0,52 ($p < 0,001$) *	1,79±1,57 ($p < 0,001$) *
Кортизол (нмоль/л)	538,57±195,72	560,79±267,73	507,21±177,44	410,07±95,48	492,17±160,92

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой; ** – статистически значимые различия по сравнению с группой больных ХВГ В.

При ХВГ С концентрация ПРЛ оказалась выше, чем у контрольной группы (в 1,6 раза; $p = 0,029$), в то время как уровень 17-ОН-Пр был ниже в 2,5 раза ($p < 0,001$). Концентрация ФСГ увеличилась в 1,7 раза ($p = 0,001$), а E_2 – в 2,5 раза ($p < 0,001$). Уровни Тс и ЛГ по сравнению с контрольной группой не изменились. Различия статистически значимы по U-критерию.

Что касается величины репродуктивных коэффициентов, то у женщин, больных непарентеральным гепатитом (ОВГ А), снижено соотношение T_c/E_2 в 1,7 раза по сравнению с контрольной группой ($p = 0,006$), также снижение отмечено в группе больных ХВГ С (в 1,5 раза; $p = 0,004$). Коэффициент ЛГ/ФСГ одинаково снижен в группах больных острым и хроническим гепатитом В (в 2,1 раза; $p = 0,044$ и $p = 0,027$, соответственно). Различия статистически значимы по U-критерию.

Межгрупповые различия полученных результатов по этиологическому признаку неоднозначны. В группе больных с ОВГ В обнаружено, что уровень T_4 выше в 1,3 раза ($p = 0,022$), $T_4/Св. T_4$ – в 1,4 раза ($p = 0,048$), а 17-ОН-Пр – в 2,1 раза ($p = 0,011$), чем у больных с ХВГ В. Напротив, уровень ФСГ выше у больных ХВГ В (в 1,4 раза; $p = 0,023$). Различия статистически значимы по U-критерию. Также отмечено, что концентрации гормонов при заболевании ХВГ разной этиологии меняются неравнозначно, но заболевание ХВГ В оказывает более сильное влияние на состояние ГЯС женщин.

Также были проведены межгрупповые сравнения показателей гормонов системы нейроэндокринной регуляции женщин, больных ОВГ А и ОВГ В; ХВГ В и ХВГ С. Статистически значимых различий между этими группами не обнаружено.

У женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами разной этиологии, уровень кортизола не изменен по сравнению с контрольной группой. Учитывая, что для синтеза 17-ОН-прогестерона необходим холестерин, который одновременно является предшественником кортикостероидов, тестостерона и эстрогенов, логично предположить, что в условиях патологического процесса, вызванного гепатитом, холестерина недостаточно для его синтеза, или о повышенном расходе этого надпочечникового гормона.

Таким образом, при изучении функционального состояния ГЯС и ГНС в зависимости от этиологии установлено, что концентрация почти всех исследуемых гонадотропных и половых гормонов выше нормы. Полученные данные о состоянии

ГЯС свидетельствуют о том, что перестройка функционирования этой системы происходит за счет гормонов-мишеней (эстрадиола и тестостерона).

Изменения в функциональном состоянии гипофизарно-яичниковой системы у обследуемых женщин можно считать компенсаторно-адаптивной перестройкой, направленной на осуществление гормонами ГЯС их неспецифических функций, направленных на восстановление и регенерацию пораженных тканей.

3.3. Особенности функционирования системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами, в зависимости от степени активности воспалительного процесса

Показатели уровней тиреоидных гормонов, ТТГ и тиреоидные индексы обследованных женщин, больных ХВГ, в зависимости от степени активности процесса представлены в таблице 7.

У обследуемых женщин было установлено увеличение концентраций некоторых гормонов гипофизарно-тиреоидной системы (ГТС) при минимальной степени активности патологического процесса – T_4 , T_3 и индекса $T_4/Св. T_4$. Увеличение было 1,4-, 1,2- и 1,3-кратным ($p = 0,003$, $p = 0,009$ и $p = 0,034$), соответственно. Различия статистически значимы по U-критерию.

При низкой степени активности показатели другие: установлено увеличение по сравнению с контрольной группой T_4 , Св. T_4 , Св. T_3 и ИПК, причем T_4 увеличился в 1,5 раза ($p < 0,001$), Св. T_4 – в 1,3 раза ($p = 0,001$), а Св. T_3 – в 1,2 раза ($p = 0,015$). ИПК выше контроля в 1,4 раза ($p = 0,001$). Различия статистически значимы по U-критерию.

При умеренной степени активности гепатита значительно изменился показатель Св. T_3 – выше контроля в 2,2 раза ($p < 0,001$). Наоборот, индекс $T_3/Св. T_3$ снизился в 2,2 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). ИПК так же, как и при низкой степени активности, превысил показатель контрольной группы в 1,4 раза

($p = 0,006$), а ИпПК – снизился (в 1,9 раза; $p < 0,001$). Различия статистически значимы по U-критерию.

Таблица 7

Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами, в зависимости от степени активности патологического процесса

Гормоны ГТС	Контрольная группа, n = 28	ХВГ минимальная степень активности, n = 10	ХВГ низкая степень активности, n = 8	ХВГ умеренная степень активности, n = 10	ХВГ высокая степень активности, n = 6
ТТГ (мЕД/мл)	1,80±0,73	2,07±0,57	1,69±0,52	2,43±1,13	1,57±0,50
T ₄ (нмоль/л)	109,07±16,18	150,10±43,91 ($p = 0,003$) *	165,50±31,07 ($p < 0,001$) *	129,80±33,59	136,83±30,58 ($p = 0,019$) *
T ₃ (нмоль/л)	2,09±0,37	2,54±0,50 ($p = 0,009$) *	2,28±0,51	1,97±0,90	2,52±0,66
Св. T ₄ (пмоль/л)	12,73±2,36	14,04±5,12	16,16±2,13 ($p = 0,001$) * ($p = 0,016$) **	13,92±6,39	17,40±4,21 ($p = 0,009$) *
Св. T ₃ (пмоль/л)	3,88±1,36	4,41±1,50	4,81±0,91 ($p = 0,015$) * ($p = 0,006$) **	8,42±4,17 ($p < 0,001$) *	5,83±2,36 ($p = 0,017$) *
(Св. T ₃ + Св. T ₄) / ТТГ (ИТИ)	11,25±5,87	9,95±5,56	13,83±5,32	11,66±8,67	15,97±4,91 ($p = 0,047$) *
T ₄ /T ₃ (ИПК)	53,31±10,27	59,49±14,62	75,05±17,68 ($p = 0,001$) *	73,76±24,32 ($p = 0,006$) *	56,14±11,56
Св. T ₄ /Св. T ₃ (ИпПК)	3,65±1,33	3,41±1,55	3,43±0,63 ($p = 0,003$) **	1,90±0,89 ($p < 0,001$) *	3,45±1,50
Св. T ₄ /ТТГ	8,54±4,30	7,44±3,90	10,71±4,34 ($p = 0,041$) **	7,78±7,19	12,01±4,45
T ₄ /Св. T ₄	8,74±1,49	11,35±3,22 ($p = 0,034$) *	10,35±2,12	10,25±3,55	8,08±1,88
T ₃ /Св. T ₃	0,61±0,24	0,62±0,21	0,49±0,16 ($p = 0,009$) **	0,28±0,14 ($p < 0,001$) *	0,48±0,20

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой; ** – статистически значимые различия по сравнению с группой больных ХВГ с умеренной степенью активности.

При высокой степени активности ХВГ все исследуемые тиреоидные индексы не имели достоверных отличий от контроля, кроме ИТИ – он повысился в 1,4 раза ($p = 0,047$). Вероятно, это связано с одновременным повышением всех исследуемых

тиреоидных гормонов, кроме ТТГ и Т₃: концентрация Т₄ увеличилась в 1,3 раза ($p = 0,019$), св. Т₄ – в 1,4 ($p = 0,009$), св. Т₃ – в 1,5 раза ($p = 0,017$) по сравнению с контрольной группой. Различия статистически значимы по U-критерию.

Статистически значимые различия были установлены между показателями ГТС у лиц с низкой и умеренной степенями активности процесса. Уровень Св. Т₄ выше при низкой степени активности патологического процесса, чем при умеренной (в 1,3 раза; $p = 0,016$), индексы Т₃/Св. Т₃, и ИпПК также выше – в 1,8 раза каждый ($p = 0,009$ и $p = 0,003$), соотношение Св. Т₄/ТТГ выше в 1,4 раза ($p = 0,041$). Св. Т₃, напротив, выше при умеренной степени активности (в 1,8 раза; $p = 0,005$).

Таким образом, функционирование гипофизарно-тиреоидного звена у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами с низкой и умеренной степенями активности, отличаются между собой: при низкой степени активности более значимую роль в поддержании гомеостаза организма выполняет Св. Т₄, а при умеренной – Св. Т₃. Это связано с перестройкой функционирования ГТС, направленного на активацию за счет более активного гормона Св. Т₃.

Следующим этапом исследования была оценка уровней гормонов гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой систем у обследованных женщин, больных ХВГ, в зависимости от остроты процесса представлены в таблице 8.

У пациенток, больных ХВГ было установлено увеличение концентраций исследуемых гормонов ГЯС по сравнению с контрольной группой. Было выявлено повышение уровня ПРЛ в 2 раза по сравнению с контролем в группе с низкой степенью активности процесса ($p = 0,020$), и в 1,6 раз – в группах с минимальной и умеренной степенями активности процесса ($p = 0,020$; $p = 0,024$, соответственно). Различия статистически значимы по U-критерию.

Уровень ЛГ оказался выше в 1,6 раз при минимальной степени активности процесса ($p = 0,031$). Уровень 17-ОН-Пр снизился во всех исследуемых группах: более чем в 2 раза – в группах с минимальной и высокой степенями активности процесса ($p = 0,002$ и $p = 0,014$), в 3,6 раза – в группе с низкой степенью активности

($p < 0,001$) и в 4,5 раза – в группе с умеренной степенью активности гепатита ($p < 0,001$), по сравнению с контрольной группой. Различия статистически значимы по U-критерию.

Таблица 8

Функциональное состояние гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой систем у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами, в зависимости от степени активности патологического процесса

Гормоны ГЯС и ГНС	Контрольная группа, n = 28	ХВГ минимальная степень активности, n = 10	ХВГ низкая степень активности, n = 8	ХВГ умеренная степень активности, n = 10	ХВГ высокая степень активности, n = 6
ПРЛ (мЕД/мл)	242,57±107,07	383,40±163,18 ($p = 0,020$) *	478,63±224,72 ($p = 0,020$) *	381,70±194,57 ($p = 0,024$) *	376,33±161,96
ЛГ (мЕД/мл)	4,06±1,75	6,33±2,90 ($p = 0,031$) *	4,68±2,61	5,54±4,47	3,37±2,52
ФСГ (мЕД/мл)	3,70±1,87	6,51±2,37 ($p = 0,002$) *	6,66±2,57 ($p = 0,006$) *	7,36±4,49 ($p = 0,005$) *	8,68±4,95 ($p = 0,002$) *
ЛГ/ФСГ	1,640±1,55	1,457±1,82	0,738±0,47 ($p = 0,050$) *	0,735±0,51 ($p = 0,022$) *	0,517±0,54 ($p = 0,013$) *
E ₂ (пмоль/л)	116,61±32,02	250,40±130,16 ($p < 0,001$) *	312,88±177,39 ($p = 0,013$) *	369,40±179,44 ($p < 0,001$) *	194,83±74,10 ($p = 0,008$) * ($p = 0,030$) **
Tc (нмоль/л)	2,78±1,62	3,13±1,70	2,93±1,29	5,44±3,92 ($p = 0,035$) *	3,53±2,39
Tc/E ₂	0,024±0,01	0,014±0,01 ($p = 0,034$) *	0,014±0,01 ($p = 0,024$) *	0,015±0,01 ($p = 0,020$) *	0,025±0,03
17-ОН-Пр (нмоль/л)	4,42±2,06	2,05±1,72 ($p = 0,002$) *	1,24±0,82 ($p < 0,001$) *	0,99±0,52 ($p < 0,001$) *	1,92±1,57 ($p = 0,014$) *
Кортизол (нмоль/л)	538,57±195,72	447,80±135,60	558,88±174,70 ($p = 0,013$) **	388,10±68,27 ($p = 0,037$) *	438,67±154,90

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой; ** – статистически значимые различия по сравнению с группой больных ХВГ с умеренной степенью активности.

Что касается концентрации ФСГ, то при минимальной и низкой степени активности хронического гепатита ее увеличение произошло в 1,8 раза ($p = 0,002$ и $p = 0,006$), при умеренной – в 2 раза ($p = 0,005$), а при высокой – в 2,3 раза ($p = 0,002$). Различия статистически значимы по U-критерию.

По сравнению со здоровыми женщинами, концентрация E_2 у больных ХВГ при минимальной степени активности была в 2,1 раза выше ($p < 0,001$), при низкой – в 2,7 раза ($p = 0,013$), при умеренной – в 3,2 раза ($p < 0,001$), а при высокой – в 1,7 раза ($p = 0,008$). Различия статистически значимы по U-критерию.

Концентрация T_c у женщин, больных ХВГ, возросла лишь при умеренной степени активности – в 2 раза по сравнению с контролем ($p = 0,035$), в остальных группах статистически значимых различий с контрольной группой не имела.

Таким образом, у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами, обнаружено увеличение гонадотропной функции гипофиза, которое приводит к нарушению процессов стероидогенеза в яичниках и тормозит развитие фолликулов. Относительно высокие уровни ПРЛ и ЛГ на фоне повышения периферических гормонов ГЯС говорят об утрате отрицательной обратной связи между яичниками и гипофизом, и так как они участвуют в регуляции менструального цикла, то повышение их уровней при гепатитах приводит к нарушению овуляции и синтеза прогестерона.

Что касается величины репродуктивных коэффициентов, то статистически значимое снижение T_c/E_2 наблюдается при всех степенях активности ХВГ, кроме высокой – в 1,7 раза ($p = 0,034$; $p = 0,024$; $p = 0,020$). Соотношение ЛГ/ФСГ снижено при всех степенях активности ХВГ, за исключением минимальной – в 2,2 раза при низкой и умеренной ($p = 0,050$; $p = 0,022$) и в 3,2 – при высокой ($p = 0,013$). Различия статистически значимы по U-критерию. Полученные данные свидетельствуют о гиперэстрогенизме у женщин, больных вирусными гепатитами, направленном на усиление активности пластических процессов, обеспечивающих восстановление функции печени.

Установлено, что при высокой степени активности уровень E_2 достоверно ниже, чем при умеренной степени активности (в 1,9 раза; $p = 0,030$).

Таким образом, при увеличении степени активности воспалительного процесса отмечается активация ГЯС от минимальной степени активности к умеренной,

направленная на усиление пластических процессов в печени для ее восстановления. Снижение активности ГЯС в высокую степень активности хронического гепатита, возможно, является следствием срыва компенсаторно-адаптационных процессов организма, приводящего к нарушению функции печени, что будет способствовать усилению активности функциональной системы, способствующей формированию патологической системы, и способствовать возникновению нарушений в репродуктивной системе, проявляющихся в нарушении менструальной функции.

Уровень кортизола, как показатель функционального состояния надпочечникового звена системы нейроэндокринной регуляции, имел статистически значимое различие с контролем только в группе с умеренной степенью активности ХВГ (снизился в 1,4 раза; $p = 0,037$), к тому же он был достоверно ниже, чем в группе с низкой степенью активности (в 1,4 раза; $p = 0,013$), что свидетельствует о возможном снижении глюкокортикоидной активности вследствие его повышенного расхода как стресс-лимитирующего гормона.

3.4. Перестройка функционирования системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, в зависимости от характера менструального цикла

Показатели уровней гормонов ГТС у обследуемых пациенток, больных ОВГ и ХВГ, в зависимости от характера менструального цикла представлены в таблице 9.

Во всех исследуемых группах уровень ТТГ, а также коэффициенты ИТИ и Св. T_4 /ТТГ статистически значимых различий с контролем не имели. Во всех группах Св. T_3 оказался повышен одинаково (в 1,5 раза; $p = 0,001$, $p < 0,001$ и $p = 0,020$, соответственно); в группе больных ХВГ с НМЦ – в 1,6 ($p < 0,001$). Также во всех группах отмечался повышенный по сравнению с контрольной группой уровень T_4 : в группах больных ОВГ он повышен в 1,6 раза ($p < 0,001$ и $p < 0,001$), при ХВГ без НМЦ – в 1,4 раза ($p < 0,001$), при ХВГ с НМЦ – в 1,3 раза ($p = 0,002$). Различия статистически значимы по U-критерию.

Таблица 9

Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, в зависимости от характера менструального цикла

Гормоны ГТС	Контрольная группа, n = 28	ОВГ без НМЦ, n = 12	ОВГ с НМЦ, n = 24	ХВГ без НМЦ, n = 17	ХВГ с НМЦ, n = 17
ТТГ (мЕД/мл)	1,80±0,73	1,89±0,83	1,87±0,79	2,05±0,73	1,95±0,89
T ₄ (нмоль/л)	109,07±16,18	171,92±34,25 (p < 0,001) *	168,54±42,28 (p < 0,001) * (p = 0,013) **	154,35±40,89 (p < 0,001) *	136,47±31,42 (p = 0,002) *
T ₃ (нмоль/л)	2,09±0,37	2,53±0,38 (p = 0,004) *	2,64±0,72 (p < 0,001) * (p = 0,015) **	2,49±0,61 (p = 0,010) *	2,12±0,73
Св. T ₄ (пмоль/л)	12,73±2,36	14,81±2,80 (p = 0,012) *	13,51±3,38	15,31±4,82 (p = 0,043) *	14,88±5,10
Св. T ₃ (пмоль/л)	3,88±1,36	5,83±1,84 (p = 0,001) *	5,88±1,89 (p < 0,001) *	5,73±3,49 (p = 0,020) *	6,14±2,62 (p < 0,001) *
(Св. T ₃ + Св. T ₄) / ТТГ (ИТИ)	11,25±5,87	13,09±6,21	12,37±6,63	11,79±6,00	13,06±7,26
T ₄ /T ₃ (ИПК)	53,31±10,27	68,90±14,07 (p = 0,001) *	68,90±29,32 (p = 0,005) *	64,08±17,47 (p = 0,014) *	69,42±21,24 (p = 0,005) *
Св. T ₄ /Св. T ₃ (ИпПК)	3,65±1,33	2,74±0,88 (p = 0,027) *	2,44±0,80 (p < 0,001) *	3,25±1,53	2,71±1,10 (p = 0,033) *
Св. T ₄ /ТТГ	8,54±4,30	9,36±4,61	8,61±4,77	8,77±4,96	9,46±5,88
T ₄ /Св. T ₄	8,74±1,49	11,77±2,19 (p < 0,001) *	13,55±6,54 (p < 0,001) * (p = 0,017) **	10,57±2,80 (p = 0,042) *	9,86±3,23
T ₃ /Св. T ₃	0,61±0,24	0,47±0,14	0,49±0,18	0,54±0,24	0,40±0,17 (p = 0,004) *

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой; ** – статистически значимые различия по сравнению с группой больных ХВГ с НМЦ.

Уровень Св. T₄ оказался повышен только у женщин, у которых при заболевании ВГ менструальная функция не изменилась, – в 1,2 раза (при ОВГ – p = 0,012; при ХВГ – p = 0,043). Уровень T₃ статистически значимого различия с контрольной группой не имел только у женщин, больных ХВГ и имеющих НМЦ. В остальных группах он также был повышен: у женщин, больных ОВГ и ХВГ, с нормальным течением менструального цикла – в 1,2 раза (p = 0,004; p = 0,010), у больных ОВГ и

имеющих НМЦ – в 1,3 раза ($p < 0,001$). Различия статистически значимы по U-критерию.

Из тиреоидных коэффициентов во всех группах статистически значимые различия с контролем имел ИПК: в группе женщин, больных ХВГ, с нормальным менструальным циклом он был повышен в 1,2 раза ($p = 0,014$), в остальных трех группах – в 1,3 раза ($p = 0,001$, $p = 0,005$ и $p = 0,005$). Соотношение $T_3/Св. T_3$ было снижено в группе больных ХВГ с НМЦ (в 1,5 раза; $p = 0,004$). ИПК был снижен в обеих группах больных ОВГ: в 1,5 раза – у женщин с НМЦ ($p < 0,001$) и в 1,3 раза – у пациенток с нормальным менструальным циклом ($p = 0,027$), а также у больных ХВГ с НМЦ (в 1,3 раза; $p = 0,033$). Соотношение $T_4/св. T_4$ оказалось повышено в обеих группах больных ОВГ: в 1,6 раза – у женщин с НМЦ ($p < 0,001$) и в 1,4 раза – у пациенток без нарушений менструальной функции ($p < 0,001$), а также у больных ХВГ без НМЦ – в 1,2 раза ($p = 0,042$). Различия статистически значимы по U-критерию.

При межгрупповом сравнении статистически значимые различия в функционировании ГТС получены между группами пациенток с НМЦ. Содержание T_4 , T_3 и индекс $T_4/Св. T_4$ выше у больных ОВГ – в 1,2, 1,2, и 1,4 раза ($p = 0,013$, $p = 0,015$ и $p = 0,017$), соответственно. Различия статистически значимы по U-критерию.

Показатели уровня гормонов ГЯС и ГНС у обследуемых пациенток с ОВГ и ХВГ в зависимости от характера менструального цикла представлены в таблице 10.

Как видно из таблицы, у женщин, больных ОВГ, без клинически выраженных нарушений менструального цикла, установлено повышение уровня E_2 и T_c по сравнению с контрольной группой – в 3 и 1,7 раза соответственно ($p < 0,001$; $p = 0,010$), и снижение уровня 17-ОН-Пр в 2,4 раза ($p < 0,001$). Различие статистически значимо по U-критерию. У пациенток, больных ОВГ и клинически выраженными отклонениями менструальной функции, выявлено повышение концентрации ПРЛ по сравнению с контрольной группой (в 2 раза; $p = 0,002$).

Содержание Тс и Е₂ у них также повышено в 1,4 и в 2,3 раза (p = 0,009; p < 0,001), соответственно. Снижен оказался уровень 17-ОН-Пр (в 2,9 раза; p < 0,001) и коэффициент Тс/Е₂ (в 1,4 раза; p = 0,016). Различия статистически значимы по U-критерию.

Таблица 10

Функциональное состояние гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой систем у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, в зависимости от характера менструального цикла

Гормоны ГЯС и ГНС	Контрольная группа, n = 28	ОВГ без НМЦ, n = 12	ОВГ с НМЦ, n = 24	ХВГ без НМЦ, n = 17	ХВГ с НМЦ, n = 17
ПРЛ (мЕД/мл)	242,57±107,07	291,50±222,73 (p = 0,027) ** (p = 0,012) ***	496,29±327,39 (p = 0,002) *	480,94±282,09 (p < 0,001) *	327,18±186,81 (p = 0,044) ***
ЛГ (мЕД/мл)	4,06±1,75	3,58±1,74	4,34±2,76	4,99±2,69	5,38±3,98
ФСГ (мЕД/мл)	3,70±1,87	3,48±2,08 (p = 0,050) ** (p = 0,003) ***	5,18±2,73	6,95±3,56 (p < 0,001) *	7,41±3,67 (p < 0,001) * (p = 0,011) **
ЛГ/ФСГ	1,640±1,55	1,233±0,80	1,066±1,28	1,063±1,45 (p = 0,042) *	0,756±0,56 (p = 0,011) *
Е ₂ (пмоль/л)	116,61±32,02	347,33±190,54 (p < 0,001) * (p = 0,031) ***	268,85±122,47 (p < 0,001) *	210,35±105,21 (p < 0,001) *	370,24±164,48 (p < 0,001) * (p = 0,025) ** (p = 0,002) ***
Тс (нмоль/л)	2,78±1,62	4,64±2,43 (p = 0,010) *	3,76±1,40 (p = 0,009) *	3,42±1,77	4,25±3,42
Тс/Е ₂	0,024±0,01	0,018±0,01	0,017±0,01 (p = 0,016) *	0,021±0,017	0,011±0,01 (p = 0,001) * (p = 0,012) ***
17-ОН-Пр (нмоль/л)	4,42±2,06	1,81±1,23 (p < 0,001) *	1,53±1,07 (p < 0,001) *	1,56±1,22 (p < 0,001) *	1,49±1,36 (p < 0,001) *
Кортизол (нмоль/л)	538,57±195,72	519,58±199,14	557,00±246,70	438,65±133,68	470,88±154,01

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой; ** – статистически значимые различия по сравнению с группой больных ОВГ с НМЦ; *** – статистически значимые различия по сравнению с группой больных ХВГ без НМЦ.

При сравнении концентрации гормонов ГЯС у женщин, больных ОВГ, в подгруппах с НМЦ и без НМЦ обращает внимание увеличение средних значений

ПРЛ и ФСГ в 1,7 и 1,4 раза ($p = 0,027$; $p = 0,050$), соответственно, у пациенток с нарушениями менструального цикла.

Анализ функционального состояния ГЯС пациенток, больных ХВГ, свидетельствует о более выраженных изменениях уровней гонадотропных и стероидных гормонов относительно соответствующих показателей контрольной группы.

Среди женщин, больных ХВГ, в подгруппах с НМЦ и без НМЦ показатели уровней ЛГ и Тс не изменены. У женщин с ХВГ и без НМЦ уровень ПРЛ выше, чем у пациенток контрольной группы (в 2 раза; $p < 0,001$). Выявлено снижение средних показателей уровня 17-ОН-Пр – в 2,8 раза у больных ХВГ и без НМЦ ($p < 0,001$) и в 3 раза – у больных с НМЦ ($p < 0,001$). Уровни E_2 и ФСГ повышены в обеих группах: у больных ХВГ и не имеющих НМЦ – в 1,8 и 1,9 раза ($p < 0,001$ и $p < 0,001$), соответственно; у больных ХВГ и с НМЦ – в 3,2 и 2 раза ($p < 0,001$ и $p < 0,001$), соответственно. Различия статистически значимы по U-критерию.

Что касается величины репродуктивных коэффициентов, соотношение Тс/ E_2 снижено только в группе с НМЦ (в 2,2 раза; $p = 0,001$). Соотношение ЛГ/ФСГ снижено по сравнению с контролем у женщин с ХВГ в обеих группах: у больных без НМЦ в 1,5 раза ($p = 0,042$), у больных с НМЦ в 2,2 раза ($p = 0,011$). Различия статистически значимы по U-критерию.

У пациенток с ХВГ и ОВГ уровень гонадотропных гормонов отличается в зависимости от наличия нарушений менструального цикла. При межгрупповом сравнении установлено, что в группах женщин с НМЦ ФСГ и E_2 выше у больных ХВГ – оба в 1,4 раза ($p = 0,011$ и $p = 0,025$, соответственно), – чем у больных ОВГ. В группах больных без НМЦ ПРЛ выше у больных ХВГ (в 1,6 раза; $p = 0,012$), ФСГ достоверно выше у больных ХВГ (в 2 раза; $p = 0,003$), а E_2 – у больных ОВГ (в 1,7 раза; $p = 0,031$). Также при сравнении больных ХВГ с нарушениями менструального цикла и без установлено, что ПРЛ выше у лиц с нормальным менструальным циклом (в 1,5 раза; $p = 0,044$); при ХВГ с НМЦ E_2 выше (в 1,8 раза; $p = 0,002$), а коэффициент

Tс/E₂ ниже (в 1,9 раза; p = 0,012), чем у женщин с нормальным менструальным циклом. Различия статистически значимы по U-критерию.

Уровень кортизола, как показатель функционального состояния надпочечникового звена системы нейроэндокринной регуляции, статистически значимых различий с контролем не имел во всех группах, что является отражением функционирования глюкокортикоидной активности на стабильном уровне и сохранении его резерва для поддержания гомеостаза организма.

Данные результаты исследования указывают, что, в отличие от пациенток с ОВГ, у женщин, больных ХВГ, реакция гипофизарно-яичниковой системы неоднозначна. Она может проявляться в виде однотипных изменений уровня гонадотропных гормонов в сторону повышения или уменьшения, а также в виде разнонаправленных изменений концентраций гормонов.

Таким образом, более выраженные нарушения в функционировании ГЯС отмечены у женщин репродуктивного возраста с ОВГ с сохраненным менструальным циклом, а у женщин с ХВГ – с нарушениями менструальной функции. Это, по-видимому, связано с тем, что течение вирусного гепатита характеризуется стадийностью общего адаптационного процесса: состояние женщин, больных острыми вирусными гепатитами, без нарушения менструального цикла, соответствует первой стадии стресса – стадии тревоги, возникающей в ответ на непосредственное действие стрессора (вируса гепатита), в фазе шока. Состояние пациенток, больных острыми вирусными гепатитами, у которых при заболевании появились нарушения менструального цикла, соответствует второй фазе стадии тревоги – фазе контршока, при которой наиболее интенсивно разворачиваются защитно-компенсаторные механизмы, способствующие восстановлению менструальной функции.

При хронизации процесса организм переходит на другой функциональный уровень. Женщины, больные хроническими вирусными гепатитами, не имеющие нарушений менструального цикла, находятся во второй стадии стресса – стадии

резистентности. Пациентки с хроническими вирусными гепатитами и нарушениями менструального цикла вероятно уже находятся в третьей стадии – стадии истощения, при которой снижается резистентность к данному и другим стрессорам.

3.4.1. Определение значимых показателей системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, для отнесения в группу риска по возникновению нарушений менструального цикла

Одной из задач нашего исследования явился поиск наиболее значимых критериев, которые позволяли бы отнести женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, в группу риска по развитию нарушений менструального цикла. Поэтому заключительный этап работы заключался в применении дискриминантного анализа, в основе которого лежит вычисление линейных классификационных функций, зависящих от нескольких наиболее информативных показателей, максимально разграничивающих данные группы.

Из всех исследуемых показателей ГТС, ГЯС и ГНС были отобраны самые информативные для разграничения двух групп, не коррелирующие между собой. Оценка информативности признаков проводилась по F-критерию Фишера при уровне значимости $p \leq 0,05$. Такие критерии были найдены для группы женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами, – Св. T_3 , индекс $T_3/\text{Св. } T_3$, T_c и коэффициент T_c/E_2 . Для них были построены уравнения дискриминантной функции:

$$F_1 = -0,85 + 0,62 \times x_1 + 0,63 \times x_2 - 0,48 \times x_3 + 0,48 \times x_4,$$

$$F_2 = -1,33 + 0,65 \times x_1 - 1,03 \times x_2 + 0,92 \times x_3 - 1,18 \times x_4,$$

где

F_1 – линейная классификационная функция для отнесения женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ, в группу с нормальным менструальным циклом,

F_2 – линейная классификационная функция для отнесения женщин репродуктивного возраста, больных ХВГ, в группу с нарушениями менструального цикла,

x_1 – Св. T_3 ,

x_2 – T_3 /Св. T_3 ,

x_3 – Tc ,

x_4 – Tc/E_2 ,

Для работы с функциями необходимо стандартизировать значения, что выполняется по формуле: $Z = (X - m) / S$, где Z – стандартизированное значение переменной X , m – среднее значение переменной, S – стандартное отклонение.

Стандартизация применяется для приведения показателей к единообразию, относительная величина разницы между стандартными показателями в точности соответствует относительной величине различия первичных показателей.

Для получения рекомендаций по отнесению тестируемого лица к соответствующей группе (с нарушениями менструального цикла или без них) значения каждого показателя были внесены в уравнения классификационной функции. Отнесение объекта к определенной группе выполняется по максимальному значению классификационной функции. Если значение в результате тестирования было положительным ($F_1 < F_2$), и у женщины подтверждалось наличие нарушений менструальной функции, то результат признавался истинно положительным ($a = 15$ человек), иначе он признавался ложноотрицательным ($c = 2$ женщины); если значение при тестировании было отрицательным ($F_1 > F_2$), и у пациентки на фоне заболевания ХВГ не возникло нарушений менструального цикла, то полученный результат признавался истинно отрицательным ($b = 11$ пациенток), иначе он признавался ложноположительным ($d = 6$ женщин).

Для определения диагностической значимости отобранных показателей и построенных классификационных уравнений в оценке риска возникновения

нарушений менструального цикла у пациенток с хроническими вирусными гепатитами, были определены:

– чувствительность – доля больных с положительным результатом теста среди женщин, больных ХВГ с подтвержденными нарушениями менструального цикла:

$$a / (a + c) \times 100\% = 88,2\%,$$

– специфичность – доля лиц с отрицательным результатом теста среди женщин, больных ХВГ без нарушений менструального цикла: $d / (b + d) \times 100\% = 35,3\%$,

– диагностическая эффективность построенных классификационных уравнений (точность теста) – доля правильных результатов теста в общем количестве полученных результатов: $(a + b) / (a + b + c + d) \times 100\% = 76,5\%$,

– прогностическая ценность положительного результата – вероятность наступления нарушений менструальной функции при заболевании ХВГ при положительном результате теста: $a / (a + b) \times 100\% = 57,7\%$,

– прогностическая ценность отрицательного результата – вероятность того, что при отрицательном результате теста на фоне заболевания ХВГ не разовьются нарушения менструальной функции: $d / (c + d) \times 100\% = 75\%$.

Применение данных классификационных функций показано на примере двух обследованных женщин, больных хроническими вирусными гепатитами (таб. 11).

Таблица 11

Наиболее информативные показатели нейроэндокринной системы и их стандартизованные значения (пример)

Показатели ГТС и ГЯС	Пациентка № 1		Пациентка № 2	
	Абсолютные величины	Стандартизованные величины	Абсолютные величины	Стандартизованные величины
Св. Т ₃	3,4 пмоль/л	– 0,8013	5,3 пмоль/л	– 0,0081
Т ₃ /Св. Т ₃	0,68	0,7936	0,4	– 0,5254
Тс	3,2 нмоль/л	– 0,1900	5,0 нмоль/л	0,6377
Тс/Е ₂	0,02	0,0998	0,01	– 0,6527

Для пациентки № 1 уравнения линейных классификационных функций имеют вид:

$$F_1 = - 0,85 + 0,62 \times (- 0,8013) + 0,63 \times (0,7936) - 0,48 \times (- 0,1900) + 0,48 \times (0,0998) = - 0,7077,$$

$$F_2 = - 1,33 + 0,65 \times (- 0,8013) - 1,03 \times (0,7936) + 0,92 \times (- 0,1900) - 1,18 \times (0,0998) = - 1,9191.$$

Для пациентки № 2 уравнения линейных классификационных функций имеют вид:

$$F_1 = - 0,85 + 0,62 \times (- 0,0081) + 0,63 \times (- 0,5254) - 0,48 \times (0,6377) + 0,48 \times (- 0,6527) = - 1,8054,$$

$$F_2 = - 1,33 + 0,65 \times (- 0,0081) - 1,03 \times (- 0,5254) + 0,92 \times (0,6377) - 1,18 \times (- 0,6527) = 0,5733.$$

Пациентку № 1 стоит отнести к группе женщин, у которых практически отсутствует риск развития нарушений менструального цикла на фоне заболевания ХВГ ($- 0,7077 > - 1,9191$), а пациентку № 2 – к группе риска по возникновению нарушений менструального цикла на фоне заболевания ХВГ ($- 1,8054 < 0,5733$).

Таким образом, включение данных показателей в уравнения классификационных функций можно рассматривать как дополнительные диагностические критерии, которые обладают высокой чувствительностью и позволяют отнести женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами, в группу риска развития нарушений менструального цикла с точностью 76,5%.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время проблема заболевания вирусными гепатитами стоит достаточно остро не только в России, но и во всем мире (Онищенко Г. Г., 2002; Витько Е. В. и др., 2003; Савченков Е. О. и др., 2011; Астафьев В. А. и др., 2012). Это обусловлено рядом факторов, среди которых высокий уровень заболеваемости данными инфекциями и их распространенность и неблагоприятные последствия перенесенного острого и, особенно, хронического вирусного гепатита (Бондарев Л. С. и др., 2008; Мальков П. Г. и др., 2009; Заплотная А. А. и др., 2011; Гайфуллина Э. Г. и др., 2012; Информационные бюллетени ВОЗ, 2014, 2015). Актуальность изучения функционального состояния нейроэндокринной системы у женщин репродуктивного возраста, больных парентеральными и непарентеральными вирусными гепатитами, определена противоречивостью данных о функциональном состоянии системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста в зависимости от характера течения вирусного гепатита, степени его активности, изменений менструального цикла при заболевании гепатитом; отсутствием систематизированных данных о влиянии заболевания вирусным гепатитом у женщин репродуктивного возраста на характер менструального цикла и практически отсутствием научно-обоснованных данных о патогенетической коррекции репродуктивных нарушений у женщин, больных вирусными гепатитами (Подымова С. Д. и др., 1997; Варламова Т. М. и др., 2004; Лебедева Т. Б. и др., 2007; Федоров Б. А., 2010; Макарова С. В. и др., 2013).

В связи с вышеизложенным, целью работы явилось установление закономерностей изменения состояния системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, для патогенетического обоснования принципов профилактики репродуктивных нарушений. Для решения поставленной цели было оценено функциональное состояние гипофизарно-тиреоидного, гипофизарно-яичникового и гипофизарно-

надпочечникового звеньев системы нейроэндокринной регуляции у женщин репродуктивного возраста, больных парентеральными и непарентеральными вирусными гепатитами, в зависимости от течения вирусного гепатита, степени активности воспалительного процесса (при хроническом течении) и характера менструального цикла. Также был проведен многофакторный дискриминантный анализ для поиска наиболее значимых параметров системы нейроэндокринной регуляции, которые позволили бы отнести женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, в группы риска по развитию нарушений менструального цикла.

Было обследовано 98 женщин репродуктивного возраста (средний возраст $27,7 \pm 0,7$ лет), в основную группу вошли 70 женщин (средний возраст $26,5 \pm 0,9$ лет), больных острыми и хроническими вирусными гепатитами В и С и вирусным гепатитом А. Критериями отбора являлись репродуктивный возраст женщин и отсутствие сопутствующей эндокринной патологии. Контрольную группу составили 28 практически здоровых женщин (средний возраст $30,8 \pm 0,5$ лет) без патологии нейроэндокринной системы и нарушений менструального цикла.

Все обследуемые из основной группы были разделены на две группы с острым и хроническим течением вирусного гепатита, а также на шесть групп в зависимости от этиологии. Группы больных острым гепатитом С и хроническим гепатитом В+С были исключены из исследования из-за малочисленности. Женщины, больные хроническими вирусными гепатитами, были разделены на четыре группы: группа пациенток с минимальной, низкой, умеренной и высокой степенью активности ХВГ.

В зависимости от характера менструального цикла среди пациенток с вирусными гепатитами были выделены четыре подгруппы: пациентки с острым вирусным гепатитом, у которых на фоне заболевания вирусным гепатитом клинических проявлений нарушений менструального цикла не было выявлено; пациентки с острым вирусным гепатитом, у которых на фоне заболевания вирусным гепатитом появились нарушения менструальной функции; пациентки с хроническим

вирусным гепатитом и без нарушений менструальной функции; пациентки с хроническим вирусным гепатитом, у которых на фоне заболевания вирусным гепатитом появились нарушения менструального цикла.

Нарушения менструального цикла проявлялись в виде задержек менструаций от нескольких дней до 2-3 недель, вплоть до аменореи, обильных или скудных менструаций. До заболевания вирусным гепатитом у обследованных женщин отклонений менструаций отмечено не было.

В ходе работы были применены методы стандартного клинического обследования, такие как сбор анамнеза, общеклиническое обследование и консультация узких специалистов (гинеколога, эндокринолога) для выявления сопутствующих заболеваний; лабораторные методы исследования, заключающиеся в исследовании гормонального статуса всех обследуемых женщин. Статистические методы включали в себя оценку различий количественных показателей между исследуемыми группами с использованием критерия Манна – Уитни при уровне значимости равном 5% ($p \leq 0,05$) и дискриминантный анализ, при котором оценка информативности признаков проводилась по F-критерию Фишера, различия сравниваемых показателей считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Полученные результаты свидетельствуют об изменении функционального состояния всех исследуемых звеньев системы нейроэндокринной регуляции у женщин, больных вирусными гепатитами, по сравнению со здоровыми женщинами. Характер отклонений в определенной мере связан с течением вирусного гепатита, этиологическим фактором, степенью активности патологического процесса и состоянием менструальной функции.

Установлено, что у женщин репродуктивного возраста, больных острыми вирусными гепатитами, выявлены статистически значимые повышения концентраций гормонов и индексов гипофизарно-тиреоидной системы: общего и свободного тироксина, общего и свободного трийодтиронина, индекса $T_4/Св. T_4$, ИПК. Отмечено снижение коэффициентов ИПК и $T_3/Св. T_3$.

У женщин, больных хроническими вирусными гепатитами, было выявлено статистически значимое увеличение уровня тиреоидных гормонов общего и свободного тироксина, свободного трийодтиронина и ИПК и снижение показателя $T_3/\text{Св. } T_3$ по сравнению с контрольной группой.

При оценке показателей уровней тиреоидных гормонов у пациенток с хроническими вирусными гепатитами выявлен статистически значимо более низкий уровень тироксина по сравнению с таковым у пациенток с острыми гепатитами, а также значимо ниже у них оказался коэффициент $T_4/\text{Св. } T_4$.

Таким образом, изменения гормонов гипофизарно-тиреоидной системы у женщин, больных острыми вирусными гепатитами, свидетельствуют о развитии у них синдрома эутиреоидной патологии с высоким уровнем T_4 , сопровождающимся повышением T_3 . Такие изменения состояния гипофизарно-тиреоидной системы при вирусных гепатитах связаны, по-видимому, с уменьшением периферической конверсии тиреоидных гормонов. При хронических вирусных гепатитах наблюдаются все варианты синдрома эутиреоидной патологии, и изменения показателей тиреоидных гормонов имеют более разнонаправленный характер.

Снижение индекса $T_3/\text{Св. } T_3$ при острых вирусных гепатитах установлено на фоне повышения общих фракций тиреоидных гормонов, снижения доли свободного тироксина и увеличения доли свободного трийодтиронина – наиболее активного гормона щитовидной железы. Повышение индекса периферической конверсии при хронических вирусных гепатитах свидетельствует об уменьшении конверсии тироксина в трийодтиронин, а увеличение доли свободного трийодтиронина позволяет утверждать, что поддержание уровня тиреоидных гормонов идет преимущественно за его счет.

Установлены различия в реагирования гипофизарно-тиреоидной системы у женщин в зависимости от клинического проявления вирусного гепатита. Наибольшие изменения концентраций тиреоидных гормонов выявлены у женщин репродуктивного возраста, больных острыми вирусными гепатитами.

В результате проведенных исследований уровня гормонов гипофизарно-яичниковой системы у женщин, больных острыми вирусными гепатитами, выявлено статистически значимое повышение концентраций пролактина, эстрадиола и тестостерона по сравнению с контрольной группой. Изменения уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов не установлено. Концентрация 17-ОН-прогестерона в обследуемой группе была статистически значимо ниже контроля. Из репродуктивных коэффициентов отмечено только снижение соотношения Тс/Е₂.

У женщин, больных хроническими вирусными гепатитами, имелось статистически значимое увеличение уровня таких исследуемых гормонов гипофизарно-яичниковой системы, как пролактин, фолликулостимулирующий гормон и эстрадиол и снижение концентрации 17-ОН-прогестерона. Также снижены оказались оба репродуктивных коэффициента – Тс/Е₂ и ЛГ/ФСГ, что свидетельствует об эстрогенной насыщенности организма.

При сравнении концентраций гормонов гипофизарно-яичниковой системы у женщин, больных острыми и хроническими гепатитами, выявлено, что уровень фолликулостимулирующего гормона у пациенток с хроническим течением вирусного гепатита значимо выше, чем у больных острым вирусным гепатитом.

Как при остром, так и при хроническом вирусном гепатите уровень кортизола у обследуемых женщин достоверно не изменился, что, возможно, является следствием повышенного расхода 17-ОН-Пр для поддержания его образования как стресс-лимитирующего гормона на должном уровне.

Известно, что увеличение концентрации пролактина в сыворотке крови приводит к снижению стероидогенеза в яичниках и тормозит развитие фолликулов, вместе с тем важным неспецифическим эффектом пролактина является адаптогенное действие на клетки. Высокий уровень фолликулостимулирующего гормона на фоне повышенной концентрации эстрадиола указывает на нарушение обратной связи в механизме регуляции уровней этих гормонов и может быть обусловлено развитием

высокой потребности организма в гормонах-регуляторах репаративных процессов, к которым относятся эстрогены.

Об утрате отрицательной обратной связи между яичниками и гипоталамо-гипофизарной системой свидетельствуют относительно высокие уровни пролактина и фолликулостимулирующего гормона на фоне повышения периферических гормонов гипофизарно-яичниковой системы. Нормальный уровень кортизола как стресс-лимитирующего гормона, возможно, обеспечивается пониженным образованием 17-ОН-прогестерона. 17-ОН-прогестерон вырабатывается надпочечниками и является одним из регуляторов половой функции и менструального цикла, влияет на способность к зачатию и вынашиванию ребенка. При нормальных условиях уровень его в крови незначителен, и в женском организме подвержен колебаниям в связи с менструальным циклом и беременностью (Баранаева Н. Ю., 2002).

Полученные данные свидетельствуют о гиперэстрогенизме у женщин, больных вирусными гепатитами, по сравнению со здоровыми женщинами.

В зависимости от этиологии парентеральных и непарентеральных вирусных гепатитов также были выявлены некоторые особенности в функционировании изучаемых звеньев системы нейроэндокринной регуляции.

У больных острым вирусным гепатитом А в функционировании гипофизарного звена гипофизарно-тиреоидной системы изменений не выявлено. При оценке состояния периферического звена было установлено статистически значимое увеличение основного гормона щитовидной железы тироксина и наиболее активного гормона трийодтиронина. Факт отсутствия изменений в тиреотропной функции, возможно, свидетельствует о нарушении регуляции отрицательной обратной связи гипофиза и щитовидной железы. Индекс периферической конверсии (T_4/T_3) является большим у пациентов с гепатитом А по сравнению со здоровыми женщинами (различие статистически значимо). Таким образом, увеличение периферических тиреоидных гормонов идет в большей степени за счет тироксина.

У больных гепатитом А отмечается статистически значимое увеличение свободных тироксина и трийодтиронина по сравнению с контролем. Соотношение $T_4/\text{Св. } T_4$ у них увеличивается, в то время как соотношение $T_3/\text{Св. } T_3$ не изменено по сравнению с контрольной группой. Оценивая показатель прогрессирующей конверсии периферических гормонов (ИпПК) можно утверждать, что наиболее выраженная конверсия периферических гормонов идет в сторону образования свободного трийодтиронина, который является более активным. Различия в данных группах статистически значимы.

Несмотря на выявленные значимые изменения периферической конверсии тиреоидных гормонов, интегральный тиреоидный индекс не меняется. Это свидетельствует о том, что происходящие изменения в гипофизарно-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 тироксина щитовидной железой, так и в повышении уровня свободного трийодтиронина, отражающего повышенную конверсию трийодтиронина в его свободную фракцию. Индекс $\text{Св. } T_4/\text{ТТГ}$ также не изменен, что свидетельствует о соответствии взаимовлияния $\text{Св. } T_4$ и ТТГ.

У больных острым вирусным гепатитом В изменений в содержании тиреотропного гормона так же не выявлено. В периферическом звене гипофизарно-тиреоидной системы у больных отмечены схожие с гепатитом А изменения, за исключением того, что содержание свободного тироксина у них не изменено. Общие фракции тиреоидных гормонов и свободный трийодтиронин по сравнению с контрольной группой повышены (различия статистически значимы). ИпПК у больных острым гепатитом В повышен, что также говорит о том, что уровень периферической конверсии тиреоидных гормонов падает. ИпПК в этой группе больных снижен еще больше, в основном за счет неизменного уровня свободного тироксина. Соотношение $T_4/\text{Св. } T_4$ повышено по сравнению с контрольной группой

по той же причине – увеличенном общем тироксине при неизменном свободном. Индексы $T_3/\text{Св. } T_3$, ИТИ и $\text{Св. } T_4/\text{ТТГ}$ по сравнению с контролем не изменены. Установленные различия статистически значимы.

При хронических гепатитах функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы более несбалансированное, чем при острых (Demers L. M. et al., 2003). Уровень тиреотропного гормона при хронических вирусных гепатитах В и С не отличается от уровней контрольной группы, а содержание свободного трийодтиронина статистически значимо повышено. Так же, примерно одинаково повышено содержание тироксина. Что касается свободной фракции тироксина, она повышена лишь при хроническом вирусном гепатите С, так же, как и общая фракция трийодтиронина. Различия также статистически значимы.

При изучении тиреоидных индексов у больных хроническими вирусными гепатитами В и С не установлено изменений интегрального тиреоидного индекса, соотношений $\text{Св. } T_4/\text{ТТГ}$ и $T_4/\text{Св. } T_4$. Индекс периферической конверсии повышен в обеих этих группах. Индекс прогрессирующей периферической конверсии снижен при хроническом вирусном гепатите В и остается неизменным по сравнению с контрольной группой при хроническом вирусном гепатите С. Индекс $T_3/\text{Св. } T_3$ также снижен только у больных хроническим гепатитом В. Установленные различия статистически значимы.

При оценке функционального состояния гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой систем в зависимости от этиологии установлено, что у женщин, больных непарентеральным вирусным гепатитом А, не наблюдалось статистически значимого повышения содержания пролактина по сравнению с контрольной группой. Содержание лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов оставалось в норме. Концентрация тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови больных женщин была повышена, а содержание 17-ОН-прогестерона, напротив, снизилось.

У больных острым вирусным гепатитом В повышено содержание всех гормонов гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой систем, кроме лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, содержание 17-ОН-прогестерона ниже показателей контрольной группы, а концентрация кортизола не изменена. Больше всего повышены уровни эстрадиола и пролактина. Описанные различия сравниваемых показателей статистически значимы.

При хроническом вирусном гепатите В концентрации пролактина, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола и тестостерона выросли по сравнению с контрольной группой, а уровень 17-ОН-прогестерона снизился. Различия также статистически значимы.

При хроническом вирусном гепатите С концентрация пролактина оказалась выше, чем у контрольной группы, в то время как уровень 17-ОН-прогестерона был ниже. Концентрации фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола статистически значимо увеличились, а уровни тестостерона и лютеинизирующего гормона по сравнению с контрольной группой не изменились.

Что касается изменения величины репродуктивных коэффициентов, то у женщин, больных непарентеральным гепатитом (гепатит А), снижено соотношение T_c/E_2 , также статистически значимое снижение отмечено в группе больных хроническим вирусным гепатитом С. Коэффициент ЛГ/ФСГ одинаково снижен в группах больных острым и хроническим гепатитом В.

Различия по этиологическому признаку полученных результатов неоднозначны. В группе больных с острым гепатитом В обнаружено, что уровень тироксина, индекс $T_4/Cв. T_4$ и концентрация 17-ОН-прогестерона выше, чем у больных хроническим гепатитом В. Напротив, у последних выше уровень фолликулостимулирующего гормона. Установленные различия между группами статистически значимы.

Таким образом, при изучении функционального состояния гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой систем в зависимости от этиологии установлено, что концентрация почти всех исследуемых гонадотропных и половых

гормонов выше нормы. Полученные данные о состоянии гипофизарно-яичниковой системы свидетельствуют о том, что перестройка функционирования этой системы происходит за счет гормонов-мишеней (эстрадиола и тестостерона).

Картина полученных результатов неоднозначна. У женщин репродуктивного возраста, больных хроническим вирусным гепатитом В, общий уровень гормонов гипофизарно-яичниковой системы выше, чем у женщин, больных хроническим вирусным гепатитом С. Можно предположить, что заболевание хроническим вирусным гепатитом В оказывает более сильное влияние на состояние репродуктивной системы женщин, чем заболевание хроническим вирусным гепатитом С. По данным опубликованных ранее исследований, при тяжелой форме вирусного гепатита В в овуляционном пике регистрируются наиболее высокие показатели эстрадиола, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (Еналеева Д. Ш. и др., 2012). От содержания эстрадиола и лютеинизирующего гормона в крови зависят показатели гуморального иммунитета и пигментного обмена, что немаловажно при вирусном гепатите. Можно предположить, что здесь наряду со специфическими эффектами проявляется неспецифическое действие этих гормонов – защита и регенерация клеток, повышение пластического обмена.

Таким образом, при заболевании хроническим вирусным гепатитом В работает и эстрогеновый механизм, который направлен на пролиферацию эпителиальных клеток печени, и пролактиновый механизм защиты, направленный на протекцию зрелых клеток. При хроническом вирусном гепатите С в большей степени работает пролактиновый механизм защиты.

Об антистрессорной роли пролактина говорят многие исследователи (Шолохов Л. Ф., 2004; Кубасов Р. В., 2014). Этот гормон играет главную роль в одном из важнейших компенсаторных звеньев стресс-лимитирующей системы, препятствуя развитию стресс-индуцированных катаболических реакций. В частности, он оказывает прямое воздействие непосредственно на клетки сетчатой зоны коры надпочечников, стимулируя продукцию основных стресс-гормонов.

Таким образом, сбалансированный уровень глюкокортикоидной активности поддерживается в основном повышенным содержанием пролактина и пониженным – 17-ОН-прогестерона.

Кроме того, эстрогены обладают ингибирующим действием на процессы апоптоза и оказывают моделирующий эффект на секрецию стресс-гормонов. Многими исследователями установлено, что повышение содержания эстрадиола тормозит чрезмерный выброс кортизола при стрессе (Kerdelhué V. et al., 2006).

Можно сделать вывод о том, что при заболевании гепатитом В за счет неспецифических эффектов эстрогена и пролактина осуществляется не только защита старых клеток, но и усиленно образуются новые молодые клетки, а при заболевании гепатитом С в силу его обширного и острого действия на организм, образование новых клеток затруднено, а защита уже существующих клеток осуществляется за счет высокого уровня пролактина (Савилов Е. Д. и др., 2006).

Предположительно, уровень 17-ОН-прогестерона снижен также по причине недостатка холестерина, который в условиях патологического процесса, вызванного гепатитом, расходуется более интенсивно как предшественник кортикостероидов, тестостерона и эстрогенов.

У женщин репродуктивного возраста, больных хроническим вирусным гепатитом, уровень гормонов нейроэндокринной системы отличается в зависимости от степени активности процесса. Суммарное количество гормонов начинает увеличиваться уже с минимальной степени активности и достигает пика в умеренную. Такие изменения происходят за счет снижения уровня 17-ОН-прогестерона и увеличения концентраций пролактина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и эстрадиола.

При минимальной степени активности патологического процесса установлено статистически значимое увеличение концентраций и некоторых показателей гипофизарно-тиреоидной системы – общих тироксина и трийодтиронина и индекса $T_4/Св. T_4$. Со стороны гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой

систем статистически значимому увеличению подверглись все исследуемые гормоны, кроме тестостерона и кортизола, 17-ОН-прогестерон снижен. Коэффициент T_c/E_2 также оказался статистически значимо снижен, а ЛГ/ФСГ не изменился по сравнению с контрольной группой.

Роль пролактина в менструальном цикле заключается в активации секреции 17-ОН-прогестерона желтым телом. Из этого следует, что при таком относительно высоком уровне пролактина 17-ОН-прогестерон должен расти, но этого не происходит. Можно предположить, что холестерин идет на образование в большей степени кортикостероидов, тестостерона и эстрогенов, чем на синтез 17-ОН-прогестерона. Упорно низкая концентрация 17-ОН-прогестерона в свою очередь растормаживает секрецию лютеинизирующего гормона, что приводит к его росту. Это говорит о сохранении гипофизарной секреции пролактина и лютеинизирующего гормона.

Повышение эстрогенов по механизму обратной связи должны тормозить секрецию фолликулостимулирующего гормона, но данный эффект отсутствует, что позволяет сделать предположение о нарушении механизмов регуляции между половыми железами (яичниками) и гипофизом.

При низкой степени активности показатели другие: установлено статистически значимое увеличение по сравнению с контрольной группой общего и свободного тироксина, свободного трийодтиронина и ИПК. Что касается исследуемых гормонов гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой систем, было выявлено статистически значимое повышение уровня пролактина, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, снижение 17-ОН-прогестерона и обоих репродуктивных коэффициентов.

При умеренной степени активности гепатита значительно выше контроля оказался свободный трийодтиронин. Наоборот, индекс $T_3/Св. T_3$ снизился. Индекс периферической конверсии так же, как и при низкой степени активности, превысил показатель контрольной группы, а ИпПК снизился. Все гормоны гипофизарно-

яичниковой системы, кроме лютеинизирующего гормона, увеличены. Концентрации 17-ОН-прогестерона и кортизола снижены. Установленные различия также статистически значимы. Можно предположить, что в этой ситуации организм предельно использует неспецифические эффекты эстрогенов и пролактина, направленные на восстановление и регенерацию пораженных вирусом тканей.

При высокой степени активности хронического вирусного гепатита все исследуемые тиреоидные индексы не имели значимых отличий от контроля, кроме интегрального тиреоидного индекса – он статистически значимо повысился. Вероятно, это связано с одновременным повышением всех исследуемых тиреоидных гормонов (изменения концентраций которых также статистически значимы), кроме тиреотропного гормона и общего трийодтиронина.

При высокой степени активности суммарный уровень гормонов гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой систем приближается к норме, но их соотношение нарушено за счет статистически значимого увеличения концентраций эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона и статистически значимого снижения уровня 17-ОН-прогестерона. В то же время, нарушение баланса в показателях системы нейроэндокринной регуляции не позволяет говорить о восстановлении нормального гормонального статуса репродуктивной системы.

Что касается изменения величины репродуктивных коэффициентов, то статистически значимое снижение T_c/E_2 наблюдается при всех степенях активности хронического гепатита, кроме высокой. Соотношение ЛГ/ФСГ снижено статистически значимо при всех степенях активности, за исключением минимальной.

Было произведено сравнение между собой групп с разными степенями активности патологического процесса. Статистически значимые различия установлены между группами с низкой и умеренной степенями активности процесса. Свободный тироксин, индексы $T_3/Св. T_3$, $Св. T_4/ТТГ$ и ИпПК выше при низкой степени активности, чем при умеренной. Свободный трийодтиронин, напротив,

выше при умеренной степени активности. Различия статистически значимы. Таким образом, при низкой степени активности более значимую роль выполняет Св. Т₄, а при умеренной – Св. Т₃. Это связано с перестройкой функционирования этого звена, направленного на активацию за счет более активного гормона Св. Т₃.

При сравнении между собой групп с умеренной и высокой степенями активности процесса установлено, что при высокой степени активности уровень эстрадиола статистически значимо ниже, чем при умеренной степени активности.

Таким образом, у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами, обнаружено увеличение гонадотропной функции гипофиза, приводящее к нарушению процессов стероидогенеза в яичниках и тормозящее развитие фолликулов. Относительно высокие уровни пролактина и лютеинизирующего гормона на фоне повышения периферических гормонов гипофизарно-яичниковой системы свидетельствуют о нарушении нормальной отрицательной обратной связи между яичниками и гипофизом, и так как они участвуют в регуляции менструального цикла, то повышение их уровней при гепатитах приводит к нарушению овуляции и синтеза прогестерона. Полученные данные также свидетельствуют о гиперэстрогенизме у женщин, больных вирусными гепатитами.

Активация гипофизарно-яичниковой системы выявлена при увеличении степени активности воспалительного процесса от минимальной степени активности к умеренной, и, вероятно, она направлена на усиление пластических процессов в печени для ее восстановления. Снижение активности ГЯС в высокую степень активности хронического гепатита, возможно, является следствием срыва компенсаторно-адаптационных процессов организма, приводящего к нарушению функции печени.

Уровень кортизола, как показатель функционального состояния надпочечникового звена системы нейроэндокринной регуляции, имел статистически значимое снижение по сравнению с уровнем контрольной группы в группе с

умеренной степени активности хронического гепатита, к тому же он был достоверно ниже, чем в группе с низкой степенью активности, что свидетельствует о возможном снижении глюкокортикоидной активности вследствие его повышенного расхода как стресс-лимитирующего гормона.

По мнению других исследователей (Хурум З. Ю. и др., 2010), при повышении степени активности воспалительного процесса падают регуляторно-адаптационные возможности организма, что соотносится с полученными результатами.

Было установлено, что всего нарушениями менструального цикла страдает 66,7% больных острыми вирусными гепатитами и 50% больных хроническими вирусными гепатитами женщин. Наиболее часто у женщин, больных вирусными гепатитами, встречается полименорея, реже – опсоменорея и вторичная аменорея. Нарушения менструального цикла чаще встречаются у женщин, больных острыми вирусными гепатитами, и их типы более разнообразны.

В зависимости от наличия или отсутствия нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста, больных острыми и хроническими вирусными гепатитами, были определены концентрации гормонов гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой систем.

Во всех исследуемых группах уровень тиреотропного гормона, а также коэффициенты ИТИ и Св. Т₄/ТТГ статистически значимых различий с контролем не имели. Во всех группах уровни свободного трийодтиронина и общего тироксина оказались повышены, различия статистически значимы. Уровень свободного тироксина оказался повышен только у женщин, у которых при заболевании вирусным гепатитом менструальная функция не изменилась, различие статистически значимо. Уровень трийодтиронина статистически значимо оказался повышен во всех группах, кроме группы женщин с нарушениями цикла и больных хроническим вирусным гепатитом.

Из тиреоидных коэффициентов во всех группах статистически значимому повышению подвергся индекс периферической конверсии. Соотношение Т₃/Св. Т₃

было статистически значимо снижено в группе больных хроническим гепатитом с нарушениями менструального цикла. ИпПК был статистически значимо снижен в обеих группах больных острыми вирусными гепатитами, а также у больных хроническим гепатитом с нарушениями менструального цикла. Соотношение $T_4/\text{св. } T_4$ оказалось статистически значимо повышено в обеих группах больных острыми гепатитами, а также у больных хроническими вирусными гепатитами с нормальным менструальным циклом.

При межгрупповом сравнении статистически значимые различия в функционировании гипофизарно-тиреоидной системы получены между группами пациенток с нарушенным менструальным циклом: содержание общих фракций трийодтиронина и тироксина и индекс $T_4/\text{Св. } T_4$ выше у больных острыми гепатитами.

У женщин, больных острыми вирусными гепатитами, без клинически выраженных нарушений менструального цикла, установлено повышение уровня эстрадиола и тестостерона по сравнению с контрольной группой и снижение уровня 17-ОН-прогестерона. У пациенток с острыми вирусными гепатитами и клинически выраженными отклонениями менструальной функции выявлено повышение концентрации пролактина по сравнению с контрольной группой. Содержание тестостерона и эстрадиола у них также повышено. Снижен оказался уровень 17-ОН-прогестерона и коэффициент $T_с/E_2$. Установленные различия статистически значимы.

При сравнении концентрации гормонов гипофизарно-яичниковой системы у женщин, больных острыми гепатитами, в подгруппах с нарушениями менструального цикла и без них обращает внимание увеличение средних значений пролактина и фолликулостимулирующего гормона у пациенток с нарушениями менструального цикла.

Анализ функционального состояния гипофизарно-яичниковой и гипофизарно-надпочечниковой систем пациенток с хроническими вирусными гепатитами

свидетельствует о более выраженных изменениях гонадотропных и стероидных гормонов относительно соответствующих показателей контрольной группы.

Среди женщин с хроническим течением вирусного гепатита в подгруппах с нарушениями менструального цикла и без них показатели уровней лютеинизирующего гормона и тестостерона не изменены, а пролактин выше, чем у контрольной группы, только у женщин с нормальным менструальным циклом. Установленные различия статистически значимы. Выявлено снижение средних показателей уровня 17-ОН-прогестерона у больных хроническими гепатитами с нормальным менструальным циклом и у больных с нарушениями. Уровни эстрадиола и фолликулостимулирующего гормона повышены в обеих группах. Что касается изменения величины репродуктивных коэффициентов, то соотношение Tc/E_2 снижено только в группе с нарушениями менструального цикла. Соотношение ЛГ/ФСГ снижено по сравнению с контролем у женщин с хроническими гепатитами в обеих группах. Установленные различия статистически значимы.

При межгрупповом сравнении установлено, что в группах женщин с нарушениями менструального цикла фолликулостимулирующий гормон и эстрадиол выше у больных хроническим гепатитом, чем при остром течении (различия статистически значимы). В группах больных без нарушений менструального цикла пролактин и фолликулостимулирующий гормон выше при хроническом гепатите, а эстрадиол – при остром (различия статистически значимы). Также при сравнении больных хроническими гепатитами с нарушениями менструального цикла и без установлено, что пролактин выше у лиц с нормальным менструальным циклом, а у лиц с нарушениями менструального цикла эстрадиол выше и коэффициент Tc/E_2 ниже (различия статистически значимы).

Данные результаты указывают, что у женщин, больных хроническими вирусными гепатитами, реакция гипофизарно-яичниковой системы в отличие от пациенток с острыми вирусными гепатитами неоднозначна. Она может проявляться в виде однотипных изменений уровня гонадотропных гормонов в сторону

повышения или уменьшения, а также в виде разнонаправленных изменений концентраций гормонов.

При сохранении менструального цикла у женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами, наблюдаются высокие уровни гормонов гипофизарно-яичниковой системы и низкая концентрация 17-ОН-прогестерона. Лютеинизирующий гормон и тестостерон находятся в норме и направлены на сохранение менструальной функции, но при этом отмечается высокое содержание эстрадиола. Вероятно, его повышение связано с тем, что он участвует не только в цикличности менструального процесса, но его неспецифическое действие направлено на регенерацию и пролиферацию пораженных вирусом клеток. Высокий уровень пролактина также направлен на защиту клеток.

У женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами и имеющих появившиеся на фоне заболевания нарушения менструального цикла, также отмечаются высокие уровни гормонов гипофизарно-яичниковой системы и низкая концентрация 17-ОН-прогестерона. Высокая концентрация фолликулостимулирующего гормона приводит к нарушениям в менструальном цикле, но при этом высокие уровни эстрогенов поддерживают пластический обмен и модулируют секрецию стресс-гормонов.

Уровень кортизола, как показатель функционального состояния надпочечникового звена системы нейроэндокринной регуляции, не имел статистически значимых различий с контролем во всех группах.

Более выраженные изменения концентраций гормонов гипофизарно-яичниковой системы отмечены у женщин репродуктивного возраста, больных острыми гепатитами с сохраненным менструальным циклом, и у женщин, больных хроническими гепатитами с нарушениями менструальной функции.

Для отнесения женщин репродуктивного возраста с вирусными гепатитами в группу риска по развитию нарушений менструального цикла был проведен многофакторный дискриминантный анализ и определены наиболее значимые

показатели системы нейроэндокринной регуляции. Такие показатели были найдены для группы женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами, – свободный трийодтиронин, индекс $T_3/Св. T_3$, тестостерон и коэффициент $T_с/E_2$. Точность составленных классификационных уравнений составила 76,5%.

Острые и хронические вирусные гепатиты оказывают сложное влияние на результаты тиреоидных тестов, вызывая транзиторные сдвиги – расхождение изменений уровня тироксина и тиреотропного гормона (Demers L. M. et al., 2003). В случае однонаправленного патологического изменения концентраций свободного и общего тироксина можно говорить о тиреоидной патологии, повышенные уровни общего и свободного трийодтиронина указывают на гипертиреоз, однако аномальные концентрации общих фракций тиреоидных гормонов могут являться нарушением со стороны связывающего белка, а не результатом тиреоидной дисфункции.

Тиреоидные гормоны оказывают многообразные физиологические эффекты, обусловленные наличием клеточных рецепторов к ним практически во всех органах и тканях, специфичные как к тироксину, так и к трийодтиронину (Кубасов Р. В., 2014). Гипофизарно-яичниковая система, помимо своей основной роли, заключающейся в регуляции репродуктивной системы, участвует в обеспечении адаптации организма к экстремальным факторам окружающей среды (Савилов Е. Д. и др., 2002).

Изменения в гипофизарно-тиреоидной системе тесно взаимосвязаны с гормонами гипофизарно-яичниковой системы. Вероятно, это связано с наличием общих центральных механизмов регуляции (Кубасов Р. В., 2014). Кроме того, при увеличенном содержании тироксина в крови происходит угнетение синтеза тестостерона и усиление выработки стероидных гормонов, одновременно увеличивается образование эстрадиола.

В то же время, изменение гормонального фона гипофизарно-яичниковой системы оказывает существенное воздействие на щитовидную железу. Тестостерон воздействует напрямую, поскольку в щитовидной железе имеются его рецепторы, он усиливает образование тироксина и ускоряет процесс конверсии периферических тиреоидных гормонов (образование тироксина в трийодтиронин). Повышенное содержание эстрогенов оказывает выраженное стимулирующее действие на биосинтез тиреоидных гормонов на центральном и периферическом уровнях.

Подводя итог, можно сказать, что нейроэндокринная система играет одну из ведущих ролей в формировании регуляции механизма компенсации на различные экстремальные факторы (вирусные гепатиты), воздействующие на организм. Длительно действующий стресс приводит к перестройке механизмов регуляции гомеостаза. Компенсаторно-адаптационные механизмы, запускаемые этими факторами, изменяют обмен веществ и функциональное состояние всех систем организма.

ВЫВОДЫ

1. У женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, установлено усиление активности гипофизарно-тиреоидного звена нейроэндокринной системы: тироксина – на 55,6% и 33,3% ($p < 0,001$; при остром и хроническом вирусном гепатите, соответственно), трийодтиронина – на 24,4% ($p < 0,001$; при остром вирусном гепатите), с увеличением индекса периферической конверсии тироксина в трийодтиронин ($p < 0,001$; на 29,2% и 25,2% при остром и хроническом вирусном гепатите, соответственно) и одновременным повышением свободных фракций тиреоидных гормонов: свободного трийодтиронина – на 51% и 53,1% ($p < 0,001$; при остром и хроническом вирусном гепатите, соответственно), свободного тироксина – на 9,5% ($p = 0,026$) и 18,6% ($p = 0,027$) (при остром и хроническом вирусном гепатите, соответственно).

2. У женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, установлено усиление пролактинергической активности (на 76,5% ($p = 0,022$) и 66,6% ($p = 0,002$)), эстрадиола (на 153% ($p < 0,001$) и 149% ($p < 0,001$)) при остром и хроническом вирусном гепатите, соответственно, тестостерона (на 45,7% ($p = 0,002$) при остром вирусном гепатите), снижение коэффициента Tc/E_2 – на 29,2% ($p = 0,016$) и 33,3% ($p = 0,004$) (при остром и хроническом вирусном гепатите, соответственно).

3. Гипофизарно-надпочечниковая система женщин репродуктивного возраста, больных вирусными гепатитами, характеризуется снижением 17-ОН-прогестерона в 2,7 ($p < 0,001$) и 2,9 ($p < 0,001$) раза при остром и хроническом вирусном гепатите, соответственно, при сохранении нормальной глюкокортикоидной активности.

4. При заболевании хроническими вирусными гепатитами В и С с повышением активности патологического процесса при неизменном уровне тиреотропной функции гипофиза происходит увеличение содержания периферических гормонов гипофизарно-тиреоидной системы, фолликулостимулирующего гормона (на 98,7%;

$p \leq 0,05$), эстрадиола и тестостерона (на 216,8% ($p \leq 0,05$) и 95,5% ($p \leq 0,05$), соответственно) и повышение пролактинергической активности (на 57,4%; $p \leq 0,05$).

5. У женщин репродуктивного возраста, больных хроническими вирусными гепатитами с нарушениями менструальной функции, по сравнению с группой без нарушений отмечаются более выраженные изменения в функционировании системы нейроэндокринной регуляции, заключающиеся в меньшей степени увеличения содержания общих и свободных фракций тиреоидных гормонов, снижения пролактинергической активности, 17-ОН-прогестерона и увеличении эстрогенной насыщенности организма ($p \leq 0,05$).

6. Включение наиболее значимых показателей системы нейроэндокринной регуляции (свободного трийодтиронина, индекса $T_3/\text{Св.}T_3$, тестостерона, коэффициента T_3/E_2) в уравнения классификационных функций позволяет отнести женщин репродуктивного возраста, больных парентеральными вирусными гепатитами, в группы риска по развитию нарушений менструального цикла с точностью 76,5%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдикеримов, М. М. Значение факторов антиоксидантной защиты в патогенезе вирусного гепатита С / М. М. Абдикеримов, А. И. Романенко // Журнал инфекционной патологии. – 2013. – Т.20, № 1-4. – С. 15-18.
2. Авдеева, М. Г. Клинико-лабораторная характеристика острого вирусного гепатита С / М. Г. Авдеева, Н. В. Котова, В. А. Киут // Успехи современного естествознания. – 2007. – №7. – С. 26.
3. Айдагулова, С. В. Хронический микст-гепатит С+В: клинические варианты / С. В. Айдагулова, Д. Л. Непомнящих, О. А. Постникова, Ж. В. Нохрина, Е. В. Виноградова // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10-3. – С. 457-461.
4. Акимкин, В. Г. Гепатиты В и С: проблема внутрибольничного инфицирования / В. Г. Акимкин // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2004. – № 5. – С. 12-16.
5. Алексеева, М. Н. Хронические вирусные гепатиты в цирротической стадии / М. Н. Алексеева, Т. П. Демиденко, А. Г. Рахманова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 4. – С. 27-30.
6. Амагзаева, Г. С. Эпидемиологический надзор за вирусным гепатитом А на территории Республики Бурятия / Г. С. Амагзаева, И. Б. Хахаева, А. А. Хангажеева, Д. Г. Мункуева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5 (87), Часть 1. – С. 356-359.
7. Ананьева, Л. П. Ревматические проявления при вирусных гепатитах / Л. П. Ананьева // Современная ревматология. – 2008. – № 4. – С. 5-10.
8. Арипходжаева, Г. З. Активность глутатионзависимых ферментов при хроническом гепатите С / Г. З. Арипходжаева, И. А. Касымов // Журнал инфекционной патологии. – 2013. – Т.20, № 1-4. – С. 32-34.
9. Асратян, А. А. Тенденция и анализ эпидемической ситуации по парентеральным вирусным гепатитам В и С в РФ и отдельных регионах /

А. А. Асратян, О. В. Исаева, М. И. Михайлов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии: Двухмесячный научно-практический журнал. – 2005. – № 4. – С. 40-45.

10. Астафьев, В. А. Оценка заболеваемости вирусным гепатитом С в Иркутской области по интегральному эпидемиологическому показателю / В. А. Астафьев, Е. Д. Савилов, Н. Н. Чемезова, Л. А. Степаненко // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2012. – Т.113, № 6. – С. 120-122.

11. Астафьев, В. А. Оценка заболеваемости острым вирусным гепатитом А населения Иркутской области / В. А. Астафьев, Л. А. Степаненко, В. И. Погорелов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 6. – С. 110-113.

12. Ахмерова, Р. Р. Эпидемиологические и молекулярно-генетические особенности гепатита В / Р. Р. Ахмерова, А. В. Буркин, Н. Б. Касимова, А. Е. Спиренкова, С. В. Углева, Е. Е. Рубальская, А. С. Унгарбаев // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т.2, № 1-2. – С.433-434.

13. Баранаева, Н. Ю. Нормальный менструальный цикл и его нарушения [Электронный ресурс] / Н. Ю. Баранаева // Consilium Provisorum. – 2002. – Т.2, № 3. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/article/8921>.

14. Баранов, А. В. Эпидемиологические и клинические особенности хронического гепатита С / А. В. Баранов, В. В. Малеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 2. – С. 32-34.

15. Баранов, А. В. Половозрастные показатели и их особенности у больных хроническим вирусным гепатитом С с различными факторами инфицирования / А. В. Баранов // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2008. – № 12. – С. 94-98.

16. Белобородова, Э. И. Структурно-функциональное поражение миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом / Э. И. Белобородова, И. П. Челнова, Е. В. Белобородова, В. Г. Челнов, Л. И. Тюкалова, И. Л. Пурлик, Д. В. Чвырина,

С. Г. Шкорлупа // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2010. – Т.25, № 3-1. – С. 33-38.

17. Беляков, Н. А. Метаболический синдром у женщин / Н. А. Беляков, Г. Б. Сеидова, С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов. – СПб. : Издательский дом СПбМАПО, 2005. – С. 9-13.

18. Береговой, А. А. Клинико-эпидемиологические особенности вирусного гепатита «А» у взрослых на современном этапе / А. А. Береговой, А. Ш. Джумагулова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2013. – № 2. – С. 34-38.

19. Бойко, Т. В. Реализация программы снижения заболеваемости и распространенности вирусных гепатитов в Иркутской области (по Материалам выездного заседания Комитета Совета Федерации по социальной политике, май 2012 г., г. Новосибирск) / Т. В. Бойко, В. А. Хабудаев, А. Г. Гаранин, А. А. Михалев, И. В. Квашенкина // Журнал инфекционной патологии. – 2013. – Т.20, № 1-4. – С. 134-137.

20. Бондарев, Л. С. О проблеме вирусных гепатитов в историческом аспекте / Л. С. Бондарев, А. А. Заплотная // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2008. – Т.9, № 2. – С. 250-254.

21. Бондаренко, А. Л. Современные проблемы диагностики и лечения хронических вирусных гепатитов / А. Л. Бондаренко // Вятский медицинский вестник. – 2006. – № 2. – С. 41-43.

22. Бондаренко, А. Л. HCV-цирроз печени: клиника, диагностика, прогностические критерии его формирования на этапе хронического гепатита С / А. Л. Бондаренко, С. В. Барамзина // Вятский медицинский вестник. – 2010. – № 3. – С. 3-8.

23. Боярский, К. Ю. Факторы, определяющие овариальный резерв женщины // К. Ю. Боярский, С. Н. Гайдуков, А. С. Чинчаладзе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т.LVIII, № 2. – С. 65-71.

24. Боярский, К. Ю. Роль антимюллерова гормона (АМГ) в норме и при различных гинекологических заболеваниях / К. Ю. Боярский, С. Н. Гайдуков, Е. А. Машкова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т.LVIII, № 3. – С. 75-85.

25. Бутрова, С. А. Ожирение / С. А. Буторова // Клиническая эндокринология ; под ред. Н. Т. Старкова. – СПб. : Питер, 2002. – С. 497-510.

26. Быстрова, Т. Н. Молекулярно-генетические технологии в изучении эпидемического процесса гепатита А / Т. Н. Быстрова, К. В. Блохин, А. В. Полянина, А. А. Залесских // Медицинский альманах. – 2010. – № 2 (11). – С. 241-245.

27. Варламова, Т. М. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции щитовидной железы / Т. М. Варламова, М. Ю. Соколова // Гинекология. – 2004. – Т.6, № 1. – С. 12-23.

28. Варламова, Т. М. Дисфункция щитовидной железы и беременность / Т. М. Варламова, А. Н. Керова, И. Ю. Абуд, О. Е. Озерова, М. М. Шехтман // Гинекология. – 2001. – № 2. – С. 64-66.

29. Василец, Н. М. Интегральная клиническая оценка эндогенной интоксикации в диагнозе вирусного гепатита А / Н. М. Василец, Н. П. Толоконская, Н. И. Хохлова, А. Б. Пупышев, Е. Н. Усолкина, Е. А. Губарева, С. В. Мичурина // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8. – С. 49-53.

30. Веденская, С. С. Клинико-диагностические особенности различных генотипических форм хронического гепатита С (обзор литературы) / С. С. Веденская, М. П. Груздев // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 7-9.

31. Витько, Е. В. Социально-значимые заболевания: туберкулез и вирусные гепатиты / Е. В. Витько, Г. С. Томилка // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2003. – № 2. – С. 44а-45.

32. Воробьев, М. В. Заболеваемость вирусными гепатитами в Российской Федерации в 2009-2011 годах / М. В. Воробьев // Социальные аспекты здоровья населения. – 2012. – Т.26, № 4. – С. 10-11.

33. Гайфуллина, Э. Г. Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции: поздняя кожная порфирия на фоне противовирусной терапии / Э. Г. Гайфуллина, И. М. Хаертынова, Я. Р. Мангушева // Практическая медицина. – 2012. – № 1 (56). – С. 26-28.

34. Гейвандова, Н. И. Хронические вирусные гепатиты. Часть 1. Этиология, клиника, диагностика / Н. И. Гейвандова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2006. – Т.3, № 3. – С. 71-76.

35. Гейвандова, Н. И. Хронические вирусные гепатиты. Часть 2. Лечение, профилактика / Н. И. Гейвандова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2006. – Т.4, № 4. – С. 77-82.

36. Гепатит А. Информационный бюллетень ВОЗ [Электронный ресурс]. – 2014. – № 328. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/ru/>.

37. Гепатит С. Информационный бюллетень ВОЗ [Электронный ресурс]. – 2014. – № 164. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/>.

38. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ [Электронный ресурс]. – 2015. – № 204. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/>.

39. Громова, Н. И. Клинико-эпидемиологические аспекты латентной HBV-инфекции / Н. И. Громова, И. В. Гордейчук, К. К. Кюрегян, Л. Ю. Ильченко, М. И. Михайлов // Кремлевская медицина. – 2010. – № 3. – С. 25-28.

40. Громова, Н. И. Роль хронических вирусных гепатитов в формировании цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы / Н. И. Громова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2012. – № 1. – С. 37-44.

41. Громова, Н. И. Естественное течение хронической HBV-инфекции / Н. И. Громова, И. В. Гордейчук, Ю. П. Зубков, Т. В. Кожанова, К. К. Кюрегян,

Л. Ю. Ильченко, М. И. Михайлов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – № 3. – С. 10-18.

42. Громова, Н. И. Спонтанное выздоровление и неблагоприятные исходы при естественном течении HCV-инфекции / Н. И. Громова // Клиническая медицина. – 2012. – № 4. – С. 52-56.

43. Громова, Н. И. Клинико-вирусологические варианты течения хронических вирусных гепатитов и персонифицированная терапия : автореф. дис. ... доктора мед. наук : 14.01.09 / Громова Наталья Ивановна. – М., 2012. – 48 с.

44. Гурьева, В. А. Оценка факторов, определяющих овариальный резерв у женщин с нарушенной репродуктивной функцией / В. А. Гурьева, В. А. Куракина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, № 6. – С. 76-81.

45. Девиен, Е. А. Хронический гепатит С в Ульяновской области как медико-социальная проблема / Е. А. Девиен, Л. М. Киселева, Р. Ф. Бурганова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 86-90.

46. Донцов, Д. В. Оценка степени активности хронического гепатита С [Электронный ресурс] / Д. В. Донцов, Ю. М. Амбалов, В. В. Васильева // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/100-4949>.

47. Дроздова, О. М. Эволюция эпидемического процесса вирусного гепатита В / О. М. Дроздова, О. С. Бажайкина, А. М. Спадлов // Медицина в Кузбассе. – 2005. – № 2. – С. 39-41.

48. Дурманова, А. К. Овариальный резерв яичников у женщин репродуктивного возраста с ожирением / А. К. Дурманова, Н. К. Отарбаев, Ж. К. Салыкбаева, Ж. М. Тажигулова, Г. Ш. Темиргалиева // II Всероссийский конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ : Сборник тезисов. – 2014. – С. 228.

49. Евсегнеева, И. В. Повышенный уровень растворимых антигенов CD50, CD95 и HLA I класса в сыворотке крови больных гепатитом А / И. В. Евсегнеева,

Э. А. Манакова, В. В. Новиков, А. В. Караулов // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т.4, № 3. – С. 25-27.

50. Елпаева, Е. А. Генотипическая характеристика вируса гепатита В у хронически инфицированных больных / Е. А. Елпаева, Е. А. Порецкова, М. А. Писарева, А. Ю. Ковеленов, И. С. Аликян, Р. Б. Гальбрайх, М. П. Грудинин, Е. В. Эсауленко // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2009. – № 15. – С. 55-58.

51. Елпаева, Е. А. Роль мутантных форм вируса гепатита В в прогрессирующем течении хронического гепатита В / Е. А. Елпаева, М. М. Писарева, О. Е. Никитина, С. Н. Кижло, М. П. Грудинин, О. П. Дуданова // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2014. – № 6. – С. 41-46.

52. Еналеева, Д. Ш. Современные аспекты естественного течения хронического вирусного гепатита В / Д. Ш. Еналеева // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т.93, № 2. – С. 161-166.

53. Еналеева, Д. Ш. Зависимость активности аланинаминотрансферазы от пола пациента при вирусных гепатитах В / Д. Ш. Еналеева, Д. Т. Бешимова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т.93, № 3. – С. 456-457.

54. Еремина, Е. Ю. Конкурс по специальности «Гепатология», VIII Съезд НОГР (третья премия). Факторы риска прогрессирования хронических гепатитов и циррозов печени / Е. Ю. Еремина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 6. – С. 101-106.

55. Завьялов, А. В. Интерсистемные нарушения компонентов эндокринной сферы у больных хроническими заболеваниями печени [Электронный ресурс] / А. В. Завьялов, Т. А. Дронова // Сетевой электронный научный журнал «Системотехника». – 2004 г. – № 2. – Режим доступа: <http://systech.miem.edu.ru/2004/n2/Zavyalov.htm>.

56. Закиров, И. Г. Клинико-эпидемиологические аспекты хронических гепатитов В и С / И. Г. Закиров, Д. К. Баширова, В. Е. Григорьев, Э. Х. Мамкеев, Н. И. Николаева, О. Г. Лазаренко, Р. К. Галеева // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т.86, № 2. – С. 169-170.

57. Заплотная, А. А. Течение хронического вирусного гепатита с внепеченочными проявлениями: случай из практики / А. А. Заплотная, В. Т. Кириенко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2011. – Т.12, №4. – С. 518-520.

58. Ивашкин, В. Т. Клиническая гепатология сегодня и завтра / В. Т. Ивашкин, А. О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т.12., № 1. – С. 4–9.

59. Ивашкин, В. Т. Современные схемы лечения больных хроническим гепатитом С / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. А. Морозова, Е. О. Люсина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 1. – С. 36-44.

60. Игнатова, Т. М. Хронические заболевания печени вирусной и невирусной этиологии у беременных: тактика ведения, лечения / Т. М. Игнатова // Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. Информационный бюллетень. – 2000. – № 2 (9). – С. 64-66.

61. Игнатова, О. А. Об эпидемиологической ситуации по вирусному гепатиту А на территории Московской области / О. А. Игнатова, Г. В. Ющенко, Т. В. Соломай // Здоровье населения и среда обитания. – 2009. – № 12. – С. 12-17.

62. Ильмухина, Л. В. Функциональное состояние вегетативной нервной системы при хроническом вирусном гепатите В / Л. В. Ильмухина, Л. М. Киселева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2008. – Т.82, № 7. – С. 32-35.

63. Ильченко, Л. Ю. Возможности современной диагностики латентной ВГВ-инфекции / Л. Ю. Ильченко, И. В. Гордейчук, Н. И. Громова, И. А. Морозов,

О. В. Исаева, К. К. Кюрегян, И. Г. Федоров, М. И. Михайлов // Материалы XVII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 2010. – 122 с.

64. Калинина, Э. Н. Интенсивность перекисного окисления липидов мембран у больных вирусными гепатитами / Э. Н. Калинина, Л. Б. Кижло, А. А. Урбазаева, А. Н. Емельянова, Э. И. Сергеева // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2005. – № 7. – С. 122-124.

65. Камилова, С. К. Эпидемиологическая характеристика и перинатальные исходы у беременных с вирусными гепатитами В и С / С. К. Камилова // «Вестник Авиценны». – 2012. – № 3 (52). – С. 89-92.

66. Каминская, С. Н. Вирусные гепатиты / С. Н. Каминская, О. Г. Петрова // Агропродовольственная политика России. – 2012. – № 7. – С. 76-79.

67. Каримов, И. З. Изменение содержания С-реактивного белка и других белков острой фазы в крови больных вирусным гепатитом / И. З. Каримов, М. М. Шавловский, П. Г. Назаров // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3, № 4. – С. 42-46.

68. Климентьева, Г. И. Морфофункциональное состояние печени и гормональный гомеостаз у пациентов с сахарным диабетом / Г. И. Климентьева, И. А. Курникова, С. Н. Бабин // II Всероссийский конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ : Сборник тезисов. – 2014. – С. 134.

69. Ковальский, Г. Б. Структурные основы генеративной и эндокринной функции яичников в норме и патологии / Г. Б. Ковальский, Э. М. Китаев, Б. Я. Рыжавский [и др.]. – Санкт-Петербург, 1996. – 182 с.

70. Коколина, В. Г. Гинекологическая эндокринология детей и подростков / В. Г. Коколина. – М. : Медицинское информационное агентство, 2001. – 287 с.

71. Коршунова, Г. С. Состояние заболеваемости вирусными гепатитами в Российской Федерации / Г. С. Коршунова, В. Н. Садовникова, А. А. Ясинский // Здоровье населения и среда обитания: Информ. бюлл. – 2002. – № 6. – С. 7-10.

72. Корсакова, Ю. Л. Ревматические симптомы при вирусных гепатитах В и С / Ю. Л. Корсакова // Доктор.Ру. – 2011. – № 7 (66). – С. 45-48.

73. Косарев, В. В. Профессиональные болезни медицинских работников [Электронный ресурс] / В. В. Косарев, С. А. Бабанов // Справочник поликлинического врача. – 2008. – №9. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/magazines/polik/handbook/2008>.

74. Косенко, Н. А. Особенности морфофункциональных изменений в плаценте у беременных с хроническими вирусными гепатитами В и С / Н. А. Косенко, Н. Н. Волкова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 45. – С. 79-83.

75. Круглов, И. В. Вирусные гепатиты: характеристика возбудителей, исходы заболеваний и перспективы исследований / И. В. Круглов, Ю. В. Сабанин, С. Н. Кузин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2006. – № 6. – С. 30-34.

76. Кубасов, Р. В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды / Р. В. Кубасов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – № 9-10. – С. 102-109.

77. Кузнецова, А. В. Эффективность комплексной терапии сочетанных форм хронического гепатита С / А. В. Кузнецова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 24-26.

78. Курбанова, Ф. Р. Фосфолипидный обмен и перекисное окисление липидов при гепатитах у беременных и их терапевтическая коррекция : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Курбанова Фарида Рустамовна. – Ташкент, 1992. – 18 с.

79. 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 (167). – С. 64-71.

80. 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.

81. Латышева, И. Б. Иммунологические нарушения и иммунотерапия при вирусном гепатите А / И. Б. Латышева, А. Н. Емельянова, Ю. А. Витковский // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2005. – № 7. – С. 118-119.

82. Лебедева, Т. Б. Современные аспекты репродуктивного здоровья девочек и девушек / Т. Б. Лебедева, А. Н. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т.LVI, № 4. – С. 66-73.

83. Лекарева, Т. М. Роль половых стероидных гормонов и пролактина в патогенезе предменструального синдрома / Т. М. Лекарева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т.LVI, № 3. – С. 100-106.

84. Лиознов, Д. А. Качество жизни лиц молодого возраста, больных хроническим гепатитом С / Д. А. Лиознов, С. Л. Николаенко, О. В. Горчакова, А. Г. Дьячков // Журнал инфектологии. – 2012. – Т.4, № 2. – С. 56-59.

85. Лисянская, А. С. Особенности течения рака яичника у пациенток с тиреотоксикозом / А. С. Лисянская, Н. И. Тапильская, С. Н. Гайдуков, Р. И. Глушаков, С. Н. Прошин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т.LXI, № 2. – С. 27-32.

86. Ловкова, Ю. С. Влияние диффузного токсического зоба на течение и исход беременности / Ю. С. Ловкова, В. В. Потин, Н. Н. Ткаченко, Е. В. Шелаева, Т. Т. Мусаева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т.LXI, № 4. – С. 67-74.

87. Лопаткина, Т. Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика/ Т. Н. Лопаткина // Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. – Информационный бюллетень. – 2000. – № 2 (9). – С. 64-66.

88. Лукина, Е. А. Гематологические синдромы, ассоциированные с хроническим вирусным гепатитом С / Е. А. Лукина, С. А. Луговская, Е. П. Сысоева,

М. В. Маевская, Ч. С. Павлов, А. А. Левина, А. Н. Гуцин, Ф. П. Филатов, Н. Д. Хорошко, Г. А. Франк, В. Т. Ивашкин // Медицинская иммунология. – 1999. – Т.1, № 3-4. – С. 74.

89. Лысанов, Ю. И. Вирусные гепатиты: распространённость и динамика заболеваемости / Ю. И. Лысанов, Л. В. Шаманова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т.103, № 4. – С. 110-113.

90. Макарова, С. В. Современный взгляд на проблемы репродуктивного здоровья у женщин с ВИЧ-инфекцией и вирусными контактными гепатитами / С. В. Макарова, Е. В. Тимофеева, Н. В. Иванова // Журнал инфекционной патологии. – 2013. – Т.20, № 1-4. – С. 82-84.

91. Малышев, В. С. Маркеры вирусного гепатита В у доноров крови и в группах сравнения / В. С. Малышев, В. Д. Федотова, О. Е. Потехин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 1999. – № 1. – С. 103-105.

92. Мальков, П. Г. Внепеченочные осложнения хронического вирусного гепатита С (обзор) / П. Г. Мальков, Н. В. Данилова, Л. В. Москвина // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 5. – С. 41-46.

93. Мельникова, С. В. Вирусный гепатит В как профессиональное заболевание медицинского персонала многопрофильного стационара / С. В. Мельникова, Э. М. Османов // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – 2009. – Т.14, № 1. – С. 53-56.

94. Мельникова, С. В. Заболеваемость вирусным гепатитом В среди медицинского персонала многопрофильного стационара / С. В. Мельникова, Л. Б. Дрыгина // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – № 6. – С. 47-52.

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

96. Молашенко, Н. В. Состояние репродуктивной функции и критерии компенсации заболевания у взрослых пациентов с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников / Н. В. Молашенко, А. И. Сазонова,

Е. А. Трошина // II Всероссийский конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ : Сборник тезисов. – 2014. – С. 86.

97. Морозов, И. А. Проблемы скрытой инфекции, вызванной вирусом гепатита В / И. А. Морозов, Л. Ю. Ильченко, Н. И. Громова, И. Г. Федоров, И. В. Гордейчук, А. К. Княженцева, Е. А. Зверкова, М. И. Михайлов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 4. – С. 58-65.

98. Непомнящая, Е. М. Современная концепция патогенеза. Рак печени / Е. М. Непомнящая, С. А. Гусарев // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2004. – № 4. – С. 87-90.

99. Ниаури, Д. А. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции яичников / Д. А. Ниаури, Л. Х. Джемлиханова, А. М. Гзгзян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, № 1. – С. 84-90.

100. Никитин, И. Г. Поражения щитовидной железы на фоне противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов / И. Г. Никитин // Лечебное дело. – 2007. – № 1. – С. 69-74.

101. Новоселов, В. П. Патоморфологические изменения печени и почек у лиц, инфицированных вирусными гепатитами / В. П. Новоселов, С. В. Савченко, М. Р. Пысина // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2011. – Т. 26, № 1-2. – С. 59-61.

102. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году : Государственный доклад. – М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013. – 176 с.

103. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Иркутской области в 2013 году : Государственный доклад. – Иркутск : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской области, 2014. – 249 с.

104. Онищенко, Г. Г. О государственных мерах по предупреждению распространения в Российской Федерации заболеваемости инфекционными гепатитами / Г. Г. Онищенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 3. – С. 4-8.

105. Орлова, В. С. Эпидемиология нарушений менструальной функции девушек-подростков на популяционном уровне на примере Белгородской области / В. С. Орлова, И. В. Калашникова, О. В. Мощная // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, № 3. – С. 67-74.

106. Отарбаев, Н. К. Гормональный статус пациенток с ожирением в сочетании с синдромом поликистоза яичников / Н. К. Отарбаев, А. К. Дурманова, Ж. Н. Ибраева, Г. Б. Доненбаева, А. С. Сайдахметов, Б. М. Аккожина // II Всероссийский конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ : Сборник тезисов. – 2014. – С. 438.

107. Павроз, К. А. Заболеваемость микст-гепатитами в крупном промышленном центре и эффективность симультанной вакцинопрофилактики гепатитов А и В среди больных хроническим гепатитом С / К. А. Павроз, Н. В. Исаева // Здоровье семьи – 21 век. – 2011. – № 3. – С. 10.

108. Пацук, Н. В. Вирусный гепатит С : эпидемиологические особенности и меры профилактики [Электронный ресурс] / Н. В. Пацук – Екатеринбург : ФГУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора, 2010. – Режим доступа: http://admin.rospotrebnadzor.ru/directions_of_activity/profilaktika/obzor/4538.

109. Пережогин, А.Н. Материалы в Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году» по Иркутской области [Электронный ресурс] / А. Н. Пережогин, И. В. Безгодков, В. С. Рукавишников, С. В. Балахонов, А. И. Белых. – Иркутск, 2013. – Режим доступа: http://38.rospotrebnadzor.ru/396/asset_publisher/Fum2/content/
Материалы в Государственный доклад «О состоянии санитарно-

эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году» по Иркутской области.

110. Перминова, С. Г. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы (обзор литературы) / С. Г. Перминова, В. В. Фадеев, И. Е. Корнеева, Т. В. Каширова, М. Х. Ибрагимова // Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 70-77.

111. Пестрикова, Т. Ю. Характеристика морфофункциональных изменений в плаценте у беременных с хроническими вирусными гепатитами В и С / Т. Ю. Пестрикова, Н. А. Косенко // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 59-62.

112. Плахтий, Л. Я. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных хроническим вирусным гепатитом С / Л. Я. Плахтий, Б. С. Нагоев, Б. И. Отараева, А. К. Тадеева, А. Ч. Цховребов // Успехи современного естествознания. – 2010. – №9. – С. 141-143.

113. Подымова, С. Д. Основные показатели тиреоидного статуса у больных хроническими заболеваниями печени / С. Д. Подымова, И. Н. Уланова, Т. Д. Большакова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – Т.7., № 3. – С. 107–110.

114. Подымова, С. Д. Болезни печени : Руководство для врачей / С. Д. Подымова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1998. – 704 с.

115. Подымова, С. Д. Острый вирусный гепатит: эпидемиология, клинические проявления, диагностика различных этиологических вариантов [Электронный ресурс] / С. Д. Подымова // Гастроэнтерология. – 1998. – № 7. – Режим доступа: www.rmj.ru/articles_2100.htm.

116. Полякова, Л. О. Заболеваемость вирусным гепатитом А и дизентерией в семьях, проживающих в различных бытовых условиях гг. Улан-Удэ и Иркутска (сообщение 2) / Л. О. Полякова, А. Б. Болошинов, И. В. Безгодков, В. Н. Сергеева // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – № 7. – С. 67-70.

117. Радаева, Е. В. Вегетативный статус у больных хроническим вирусным гепатитом / Е. В. Радаева, А. В. Говорин, М. В. Чистякова, Н. А. Соколова, Д. Н. Зайцев, Н. А. Нахапетян // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2011. – № 2. – С. 9-10.

118. Радаева, Е. В. Тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни больных хроническими вирусными гепатитами / Е. В. Радаева, А. В. Говорин, М. В. Чистякова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т.109, № 2. – С. 63-65.

119. Радченко, В. Г. Хронические заболевания печени (этиология, клиника, диагностика, лечение, эпидемиология и профилактика) / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, В. В. Нечаев. – СПб.: Издательство «Лань», 2000. – 192 с.

120. Рейзис, А. Р. Хронические вирусные гепатиты – общая проблема педиатра, инфекциониста и гастроэнтеролога / А. Р. Рейзис // Доктор.Ру. – 2008. – № 1. – С. 38-42.

121. Савилов, Е. Д. Использование адаптационных реакций в качестве критерия оценки состояния здоровья / Е. Д. Савилов, С. Н. Жданова, Е. Е. Савилова // Гигиена и санитария. – 2002. – №. 4. – С. 72-73.

122. Савилов, Е. Д. Состояния адаптации как показатель здоровья / Е. Д. Савилов, С. А. Выборова // Гигиена и санитария. – 2006. – №. 3. – С. 7-8.

123. Савилов, Е. Д. Теоретические аспекты управления инфекционной заболеваемости в условиях техногенного загрязнения окружающей среды / Е. Д. Савилов // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 1. – С.43-46.

124. Савилов, Е. Д. Проявления инфекционной заболеваемости в условиях экологического неблагополучия / Е. Д. Савилов, С. В. Ильина, Н. И. Брико // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 5. – С.34-38.

125. Савилов, Е. Д. Инфекционная патология в условиях техногенного загрязнения окружающей среды / Е. Д. Савилов, С. В. Ильина. – Новосибирск, 2010. – 248 с.

126. Савилов, Е. Д. Эпидемиологический анализ / Е. Д. Савилов, В. А. Астафьев, С. Н. Жданова, Е. А. Заруднев. – Новосибирск, 2011. – 156 с.

127. Савченков, М. Ф. К приоритетам эпидемиологии и инфекционной патологии в Сибири / М. Ф. Савченков, И. А. Шурыгина, Е. Д. Савилов, С. М. Попкова, И. В. Козлова, Г. А. Данчинова, Ю. П. Джиоев // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2006. – № 6. – С. 198-201.

128. Сазонова, Е. О. Особенности метаболизма эстрогенов у пациенток с симптомной миомой матки и доброкачественными заболеваниями молочных желез / Е. О. Сазонова, М. М. Высоцкий, Л. Р. Гараева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, № 6. – С. 70-73.

129. Сарычева, Ю. А. Суставной синдром у больных с хроническим вирусным гепатитом С / Ю. А. Сарычева, Т. В. Чернышёва, И. В. Ткаченко // Медицинский альманах. – 2011. – № 6. – С. 265-267.

130. Свечникова, Е. В. Внепеченочные проявления хронических вирусных гепатитов / Е. В. Свечникова, Ю. В. Сергеев, В. С. Дудник // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – №3. – С. 67-71.

131. Сенягина, Н. Е. Факторы риска перинатальной передачи вирусного гепатита С / Н. Е. Сенягина, А. Е. Лаврова, В. В. Зорин, Е. А. Галова // Медицинский альманах. – 2011. – № 4. – С. 34-36.

132. Серов, В. В. Современная классификация вирусных гепатитов [Электронный ресурс] / В. В. Серов // Гастроэнтерология. – 1996. – № 3. – Режим доступа: http://rmj.ru/articles_2996.htm.

133. Серов, В. В. Факторы вируса и хозяина в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов В и С / В. В. Серов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 4. – С. 12–23.

134. Слепцова, С. С. Распространенность HBV-инфекции в семейных очагах / С. С. Слепцова, М. А. Рафаилова, В. И. Именева // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2005. – № 7. – С. 105-107.

135. Соболевская, О. Л. Профилактика гепатитов А и В у больных хроническими вирусными гепатитами В, С, В + С / О. Л. Соболевская, О. В. Корочкина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – № 3 (52). – С. 44-47.

136. Стельмах, В. В. Особенности клинического течения вирусного гепатита у больного, инфицированного интергенотипическим рекомбинантом 2/1b вируса гепатита С / В. В. Стельмах, В. К. Козлов, А. Б. Комиссаров, В. Г. Радченко, И. А. Самусенко, Е. В. Головина, М. П. Грудинин // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 2-2 (39). – С. 71-78.

137. 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.

138. Томилка, Г. С. Эпидемический процесс ВГВ и ВГС на современном этапе / Г. С. Томилка // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2003. – № 2. – С. 61а-63.

139. Трифонова, Г. Ф. Острый и хронический гепатит С в Российской Федерации в 1994-2013 гг. / Г. Ф. Трифонова, И. А. Левакова, Д. Д. Болсун, С. Л. Мукомолов // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т.4, № 3. – С. 267-274.

140. Уварова, Е. В. Репродуктивное здоровье девочек России в начале XXI века / Е. В. Уварова // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 1. – С. 27-30.

141. Усенко, В. Особенности течения вирусного гепатита «А» у детей на современном этапе / В. Усенко, М. К. Мамбетова, А. М. Балабасова, Е. Чупрынина, Р. М. Кадырова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2011. – № 2. – С. 54-58.

142. Усолкина, Е. Н. Значение данных об исходном статусе пациентов для диагноза и прогноза при вирусном гепатите А / Е. Н. Усолкина, Н. П. Толоконская, Н. И. Хохлова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2008. – № 12. – С. 172-173.

143. Фазылов, В. Х. Семейные очаги хронического вирусного гепатита А. Эпидемиологическая характеристика и результаты иммунопрофилактики / В. Х. Фазылов, Ф. М. Якупова // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2008. – № 3. – С. 31-34.

144. Фазылов, В. Х. Этиологические и патогенетические аспекты диагностики и лечения вирусных гепатитов / В. Х. Фазылов // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т.94, № 6. – С. 785-792.

145. Федоров, Б. А. Антиокислительная активность и микроэлементный статус у женщин репродуктивного возраста с вирусным гепатитом В и С при различном характере менструального цикла / Б. А. Федоров // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 7. – С. 81-85.

146. Федорова, Т. А. Бесплодие неясного генеза: некоторые аспекты диагностики и лечения / Т. А. Федорова // Гинекология. – 2003. – № 3. – С. 98-100.

147. Хурум, З. Ю. Регуляторно-адаптивные возможности больных с хроническим вирусным гепатитом С в зависимости от активности патологического процесса / З. Ю. Хурум, В. М. Покровский, Л. И. Жукова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 7. – С. 165-171.

148. Цапьяк, Т. А. Тройная терапия – сегодняшний день лечения хронического гепатита С / Т. А. Цапьяк // Крымский терапевтический журнал. – 2013. – № 2. – С. 86-92.

149. Цогоева, Л. М. Профилактика вирусных гепатитов / Л. М. Цогоева, Ю. П. Снопко, Е. В. Лаврова // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 9 (364). – С. 8-9.

150. Чемезова, Н. Н. Особенности вирусного гепатита С в Иркутской области / Н. Н. Чемезова, В. А. Астафьев, Е. Д. Савилов, Л. А. Степаненко, Е. Л. Кичигина // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2012. – Т.114, № 7. – С. 91-93.

151. Чикова, Е. Д. Современные подходы к лабораторной диагностике вирусного гепатита С / Е. Д. Чикова, Г. А. Цветовская, Н. П. Пичко, А. Колбина, И. Ю. Туманова, Д. В. Зиновьева // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2008. – Т.6, № 2. – С. 79-84.

152. Чобитько, В. Г. Структура тиреоидной патологии у беременных г. Саратова и анализ влияния функционального состояния щитовидной железы на течение и исход беременности / В. Г. Чобитько, А. И. Калашников, О. В. Максимова, Т. И. Родионова // II Всероссийский конгресс «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ : Сборник тезисов. – 2014. – С. 333.

153. Чубриева, С. Ю. Метаболический синдром у девушек-подростков / С. Ю. Чубриева, Н. А. Беляков, Н. В. Глухов, И. В. Чубкин // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т.LVI, № 3. – С. 3-13.

154. Шахгильдян, И. В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И. В. Шахгильдян, М. И. Михайлов, Г. Г. Онищенко. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. – 384 с.

155. Шестопалов, А. В. Уровень гормонов метаболического баланса в сыворотке крови беременных женщин / А. В. Шестопалов, Е. В. Бутенко, А. А. Александрова, Л. В. Гутникова, А. Е. Самсонов, О. В. Келлер, О. В. Трофименко, А. С. Шульга, А. Н. Рымашевский, Т. П. Шкурят // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т.LX, № 2. – С. 68-72.

156. Шифф, Ю. Р. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания / Ю. Р. Шифф, М. Ф. Соррел, У. С. Мэддрей ; перевод с англ. В. Ю. Хохлатова ; под ред. В. Т. Ивашкина, Е. А. Климовой, И. Г. Никитина, Е. Н. Широковой. – М. : ГЭОТАР Медицина, 2010. – 408 с.

157. Шолохов, Л. Ф. Закономерности и механизмы развития адаптивных и дизадаптивных реакций эндокринной системы (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук : 14.00.16 / Шолохов Леонид Федорович. – Иркутск, 2004. – 46 с.

158. Щепилова, О. В. Оценка свободнорадикального статуса сыворотки крови больных вирусным гепатитом А легкой и среднетяжелой формами / О. В. Щепилова, Г. С. Томилка, О. А. Лебедько, Г. Г. Обухова, Г. П. Березина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 38-39.

159. Юркевич, И. В. Вирусный гепатит А: проблемы клиники, диагностики, профилактики в Республике Беларусь / И. В. Юркевич // Рецепт. – 2006. – № 4 (48). – С. 125-131.

160. Боднар, В. А. Хронічний гепатит, асоційований з вірусом Епштейна-Барра / В. А. Боднар // Світ медицини та біології. – 2014. – Т.10, № 1 (43). – С. 18-21.

161. Луговський, О. Д. Імунопатогенетичні аспекти вірусного гепатиту А / О. Д. Луговський // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2011. – Т.6, № 3. – С. 81-89.

162. Степанов, Ю. М. Оцінка ефективності корекції запальних та фібротичних процесів у хворих на хронічний вірусний гепатит С / Ю. М. Степанов, С. Л. Меланіч, Л. Я. Мельниченко // Гастроентерологія. – 2013. – № 3 (49). – С. 88-94.

163. Abir, R. Leptin and its receptors in human fetal and adult ovaries / R. Abir [et al] // Fertil. Steril. – 2005. – V.84, № 6. – P. 1779-1782.

164. Apter, D. Serum pregnenolone, progesterone, 17α -hydroxyprogesterone, testosterone and 5α -dihydrotestosterone during female puberty / D. Apter, R. Vihko // Clin. Endocrinol. Metab. – 1977. – V. 45 (5). – P. 1039-1048.

165. Beasley, R. P. Evidens against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B / R. P. Beasley, C. E. Stevens, I-S. Shiao, H-C. Meng // Lancet. – 1975. – V.2. – P. 740-741.

166. Beshimova, D. The role of HBcor-Ag in the donor blood testing / D. Beshimova, D. S. Enaleeva, E. G. Gaifullina // *Liver under Constant Attack From Fat to Viruses. Falk Symposium № 167 (Sept. 20-21, 2008).* – Mainz, Germany, 2008. – p. 10.

167. Bianchi, L. Chronic hepatitis / L. Bianchi, E. Gudat // In: MacSween R. N. M., Anthony P. P., Scheuer P. J., Portmann B., Burt A. D. *Pathology of the Liver*, 3rd edn. – Edinburgh : Churchill Livingstone, 1994. – P. 349-395.

168. Caprio, S. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls / S. Caprio, L. D. Hyman, C. Limb [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1995. – V.269. – P. 118-126.

169. Chang, M. H. The role of transplacental hepatitis B core antibody in the mother-to-infant transmission of hepatitis B virus / M. H. Chang, H. Y. Hsu, M. H. Huang [et al.] // *J. Hepatol.* – 1996. – V.24. – P. 674-679.

170. Cohen Stuart, J. W. Occult hepatitis B in persons infected with HIV is associated with low CD₄ counts and resolves during antiretroviral therapy / J. W. Cohen Stuart, M. Velema, R. Schuurman [et al.] // *J. Med. Viral.* – 2009. – V.81. – P. 441-445.

171. Cook, S. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 / S. Cook, M. Weitzman, P. Auinger [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2003. – V.157. – P. 821–827.

172. Cristofanilli, M. Thyroid hormone and breast carcinoma. Primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma / M. Cristofanilli [et al.] // *Cancer.* – 2005. – V.103. – P. 1122-1128.

173. Demers, L. M. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease / L. M. Demers, C. A. Spencer / *Clin. Endocrinol.* – 2003. – № 58 (2). – P. 138-140.

174. Dienstag, J. L. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C / J. L. Dienstag // *Hepatology.* – 1997. – V.26 (Suppl. 1). – P. 66S-70S.

175. Filicori, M. Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human. Evidence for pulsatile progesterone secretion / M. Filicori, J. P. Butler, W. F. Jr. Crowley // *J. Clin. Invest.* – 1984. – V.73, № 6. – P. 1638-1647.

176. Filicori, M. Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle / M. Filicori, N. Santoro, G. R. Merriam, W. F. Jr. Crowley // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 1986. – V.62, № 6. – P. 1136-1144.

177. Ghendon, Y. Perinatal transmission of hepatitis B virus in high-incidence countries / Y. Ghendon // *J. Virol. Methods.* – 1987. – V.17. – P. 69-79.

178. Giannini, E. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase–alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus–related chronic liver disease / E. Giannini, D. Risso, F. Botta, B. Chiarbonello [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2003. – V.163, № 2. – P. 218-224.

179. Gibb, D. M. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Evidence for preventable peripartum transmission / D. M. Gibb, R. L. Goodall, D. T. Dunn [et al.] // *Lancet.* – 2000. – V.356. – P. 904-907.

180. Gougeon, A. Dynamics of human follicular growth: a morphologic perspective / A. Gougeon // *The Ovary* / E. Y. Adashi, P. C. K. Leung. – New York : Raven Press, 1993. – P. 21-50.

181. Guido, M. Liver steatosis in children with chronic hepatitis C / M. Guido, F. Bortolotti, P. Yara [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – V.101, № 11. – P. 2611-2615.

182. Hall, J. E. Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal-follicular transition / J. E. Hall, D. A. Schoenfeld, K. A. Martin, W. F. Jr. Crowley // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* – 1992. – V.74. № 3. – P. 600-607.

183. Kerdelhué, B. Short term changes in melatonin and cortisol serum levels after a single administration of estrogen to menopausal women / B. Kerdelhué, M. C. Andrews,

Y. Zhao, R. Scholler, H. W. Jones // *Neuroendocrinol. Lett.* – 2006. – № 27 (5). – P. 659-664.

184. Ketzinel-Gilad, M. Transient transmission of hepatitis C virus from mothers to newborns / M. Ketzinel-Gilad, S. L. Colonder, R. Hadary [et al.] // *Eur. J. Microbiol. Infect. Dis.* – 2000. – V.19. – P. 267-274.

185. Knodell, R. G. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. G. Knodell, K. G. Ishak, W. C. Black, T. S. Chen, R. Craig, N. Kaplowitz, T. W. Kiernan, J. Wollman // *Hepatology.* – 1981. – № 1. – P. 431-435.

186. Lee, A. K. J. Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus / A. K. J. Lee, H. M. H. Ip, V. C. W. Wong // *J. Inf. Dis.* – 1978. – V.138. – P. 668-671.

187. Lok, A. S. F. Clinical and histological features of delta infection in chronic hepatitis B virus carriers / A. S. F. Lok, I. Lindsey, P. Scheuer, H. C. Thomas // *J. Clin. Pathol.* – 1985. – V.38. – P. 530-533.

188. Manesis, E. K. HBeAg-negative chronic hepatitis B: from obscurity to prominence / E. K. Manesis // *J. Hepatol.* – 2006. – V.45. – P. 343-346.

189. Marcellin, P. Fibrosis and disease progression in hepatitis C / P. Marcellin, T. Asselah, N. Boyer // *Hepatology.* – 2002. – V.36. – P. 47-56.

190. Mohan, P. Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis C infection in children / P. Mohan, C. Colvin, C. Glymph [et al.] // *J. Pediatr.* – 2007. – V.150, № 2. – P. 168-174.

191. Ness, R. B. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer / R. B. Ness [et al.] // *Epidemiology.* – 2000. – V.11. – P. 111–117.

192. Ni, Y. H. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after hepatitis B vaccination / Y. H. Ni, M. H. Chang, L. M. Huang [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – V.135. – P. 796-800.

193. Nobels, F. Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin/insulin-like growth factor I hypothesis / F. Nobels, D. Dewailly // *Fertil. Steril.* – 1992. – V.58, № 4. – P. 655-666.

194. Prati, D. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels / D. Prati, E. Taioli, A. Zanella [et al.] // *Annals of Internal Medicine.* – 2002. – V.137, № 1. – P. 1-10.

195. Rapicetta, M. Molecular evolution of HCV genotype 2c persistent infection following mother-to-infant transmission / M. Rapicetta, C. Argentini, E. Spada et al. // *Arch. Virol.* – 2000. – V.145. – P. 965-977.

196. Richards, J. S. Hormonal control of gene expression in the ovary / J. S. Richards // *Endocrine Reviews.* – 1994. – V.15, № 6. – P. 725.

197. Ruiz-Moreno, M. Hepatitis C virus infection in children / M. Ruiz-Moreno, A. Leal-Orozco, A. Millan // *J. Hepatol.* – 1999. – V.31 (Suppl. 1). – P. 124-129.

198. Schaefers, S. Hepatitis B virus: significance of genotypes / S. Schaefers // *J. Viral. Hepat.* – 2005. – V.12. – P. 111-124.

199. Scheuer, P. J. Classification of chronic viral hepatitis: a need for reassessment / P. J. Scheuer // *J. Hepatol.* – 1991. – V.13. – P. 372-374.

200. Shering, S. G. Thyroid disorders and breast cancer / S. G. Shering [et al.] // *Eur. J. Cancer. Prev.* – 1996. – V.5, № 6. – P. 504-506.

201. Sherman, B. M. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life / B. M. Sherman, S. G. Korenman // *The Journal of Clinical Investigation.* – 1975. – V.55, № 4. – P. 699-706.

202. Stocco, C. The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression / C. Stocco, C. Telleria, G. Gibori // *Endocrine Reviews.* – 2007. – V.28, № 1. – P. 117.

203. Tahan, V. Sexual transmission of HCV between spouses / V. Tahan [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – V.100, № 4. – P. 821-824.

204. Treloar, A. E. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life / A. E. Treloar, R. E. Boynton, B. G. Behn, B. W. Brown // International Journal of Fertility. – 1967. – V.12, № 2. – P. 77-126.

205. Tsafriiri, A. Follicular rupture and ovulation / A. Tsafriiri, S. Y. Chun, R. Reich // The Ovary / E. Y. Adashi, P. C. K. Leung. – New York : Raven Press, 1993. – P. 227-289.

206. Vermeulen, A. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum / A. Vermeulen, L. Verdonck, J. M. Kaufman // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – V.84, № 10. – P. 3666-3672.

207. Welt, C. K. Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: evidence for FSH control of inhibin B in normal women / C. K. Welt, K. A. Martin, A. E. Taylor [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1997. – V.82, № 8. – P. 2645-2652.

208. Whitehead, M. W. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin / M. W. Whitehead, N. D. Hawkes, I. Hainsworth [et al.] // Gut. – 1999. – V.45. – P. 129-133.

209. Xu, W.-M. Lamivudin in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study / W.-M. Xu, Y.-T. Cui, L. Wang [et al.] // J. Viral. Hepatit. – 2009. – V.16. – P. 94-103.

210. Zanetti, A. A prospective study on mother-to-infant transmission of hepatitis C virus / A. Zanetti, E. Tanzi, L. Romano [et al.] // Intervirology. – 1998. – V.41. – P. 208-212.