



## THE STATE OF GLUCOCORTICOSTEROID BACKGROUND IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS DEPENDING ON THE ETIOLOGICAL FACTOR

***Tokhirbek Dolimov***

*Candidate of Medical Sciences*

*Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases*

*Tashkent, Uzbekistan*

***Laziz N. Tuychiev***

*Professor, Doctor of Medical Sciences*

*Tashkent Medical Academy*

*Tashkent, Uzbekistan*

---

### ABOUT ARTICLE

---

**Key words:** cortisol, transcortin, HDV, HBV, HCV infection, liver cirrhosis, AlAT, AsAT.

**Received:** 12.04.22

**Accepted:** 14.04.22

**Published:** 16.04.22

**Abstract:** Adrenal insufficiency in patients with a severe course of viral hepatitis is common and leads to unstable hemodynamics, liver failure and a high mortality rate. In many cases of severe course of viral hepatitis there is an increase in cortisol in the blood. Our studies assessed the level of cortisol and transcortin in patients with viral hepatitis. It was revealed that lack of functional activity of endogenous cortisol depends on decrease of transcortin level in blood. Free fraction of cortisol was more elevated in patients with HDV and HBV infection in comparison with patients with HCV infection and this increase was accompanied by lowering of transcortin in the blood.

---

**ВИРУСЛИ ГЕПАТИТ БИЛАН ОҒРИГАН БЕМОРЛАРДА ЭТИОЛОГИК ОМИЛГА  
ҚАРАБ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИД ФОНИНИНГ ҲОЛАТИ****Тохирбек Долимов***Тиббиёт фанлари номзоди**Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази**Тошкент, Ўзбекистон***Лазиз Н. Туйчиев***Профессор, тиббиёт фанлари доктори**Тошкент тиббиёт академияси**Тошкент, Ўзбекистон*

---

**МАҚОЛА ҲАҚИДА**

---

<b>Калит</b>	<b>сўзлар:</b>	кортизол,	<b>Аннотация:</b>
транскортин, HDV, HBV, HCV	инфекция,	Буйрак усти бе	зи
жигар циррози, АлАТ, АсАТ.		етишмовчилиги вирусли гепатит билан	оғриган беморлар кўп учрайди ва
		гемодинамиканинг бузилиши, жигар	етишмовчилиги ҳамда кўп ҳолларда
		ўлимга олиб келиши мумкин. Вирусли	гепатитларнинг оғир кечишида қонда
		кортизол миқдорини кўтарилиши	кузатилади. Бизнинг изланишларимизда
		вирусли гепатитларда кортизол ҳамда	транскортин миқдор ўзгаришларига баҳо
		берилган. HDV ва HBV инфекция билан	оғриган беморлар қонида эркин
		кортизолни кўтарилиши HCV инфекция	билан оғриган беморларга нисбатан
		купроқ бўлганини кузатдик ва бу ҳолат	транскортин миқдорини тушиши билан
		кузатилган.	

---

## СОСТОЯНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОГО ФОНА У БОЛЬНЫХ С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА

**Тохирбек Долимов**

*Кандидат медицинских наук*

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней*

*Ташкент, Узбекистан*

**Лазиз Н. Туйчиев**

*Профессор, доктор медицинских наук*

*Ташкентская медицинская академия*

*Ташкент, Узбекистан*

---

### О СТАТЬЕ

---

**Ключевые слова:** кортизол, транскортин, HDV, HBV, HCV инфекция, цирроз печени, АлАТ, АсАТ.

**Аннотация:** Недостаточность надпочечников у больных с тяжелым течением вирусных гепатитов часто встречается и приводит к нестабильности гемодинамики, печёночной недостаточности и высокой частоте летальности. Во многих случаях тяжелого течения вирусного гепатита наблюдается повышение содержания кортизола в крови. В наших исследованиях проведено оценка уровня кортизола и транскортина у больных с вирусным гепатитом. Выявлено что отсутствие функциональной активности эндогенного кортизола зависит от понижения уровня транскортина в крови. Свободная фракция кортизола был более повышенным у больных с HDV и HBV инфекцией относительно больных с HCV инфекцией и это повышение сопровождалась с понижением транскортина в крови.

---

### ВВЕДЕНИЕ

Процесс биосинтеза и распада гормонов напрямую связан с транспортными белками, в частности белком транскортином. Транспортные белки, в частности транскортин, выполняют также протективную функцию в отношении гормонов и их депонирования. Гормон, связанный с белками, находится в постоянном равновесии со свободной биологически активной формой и по мере снижения уровня свободного гормона последний высвобождается из связанной с белками формы. Известно, что 90-93% кортизола в плазме крови находится в связанном виде, из них около 80% связано со специфическим кортикостероид связывающим глобулином-транскортином. Транскортин вырабатывается печенью, синтез его усиливается под воздействием [эстрогенов](#) (6,8).

В исследованиях Aribas E. и др. было выявлено что, уровень кортизола в сыворотке у больных с хроническим активным вирусным гепатитом В был значительно выше, чем у больных хроническим персистирующим вирусным гепатитом (2).

Degand T. и др. в своих исследованиях выявили, что при остром вирусном гепатите у больных в сыворотке крови уровень общего кортизола не зависимо от тяжести течения не менялся. Показатель общего кортизола у больных с тяжелым и среднетяжелым течением острого гепатита не различался с контрольной группой относительно здоровых лиц. Но уровень свободного кортизола в сыворотке крови у больных с тяжелым течением и среднетяжелым течением был достоверно повышен относительно контрольной группы (4).

Исследование, проведенное Piano et al.(5) оценили частоту выявляемости и значимость надпочечниковой недостаточности у 160 пациентов с циррозом печени, госпитализированных с острой декомпенсацией цирроза печени. На сегодняшний день, это крупнейшее исследование у больных с циррозом печени, оценивающее надпочечниковую недостаточность. Диагноз надпочечниковой недостаточности был поставлен на основании уровня общего кортизола в крови. Почти половина больных (49%) имели надпочечниковую недостаточность, что было выше, чем в предыдущих исследованиях Acevedo J. с использованием той же методики у больных с аналогичной дисфункцией печени (1). Эти данные объясняли патогенетическими механизмами надпочечниковой недостаточности у больных с тяжелым течением цирроза печени. Низкий уровень холестерина и липопротеинов может приводить к пониженному ответу надпочечников на стресс (3). По данным Tsai M.H и др. больные с циррозом печени в совокупности с надпочечниковой недостаточностью имели более высокий риск присоединения бактериальных инфекций, развития сепсиса, септического шока и нарушения кровообращения, тогда как другие осложнения, такие как печеночная энцефалопатия и острое повреждение почек, не были связаны с наличием надпочечниковой недостаточности, потому что кортизол необходим для поддержания тонуса сосудов и иммунной системы (7).

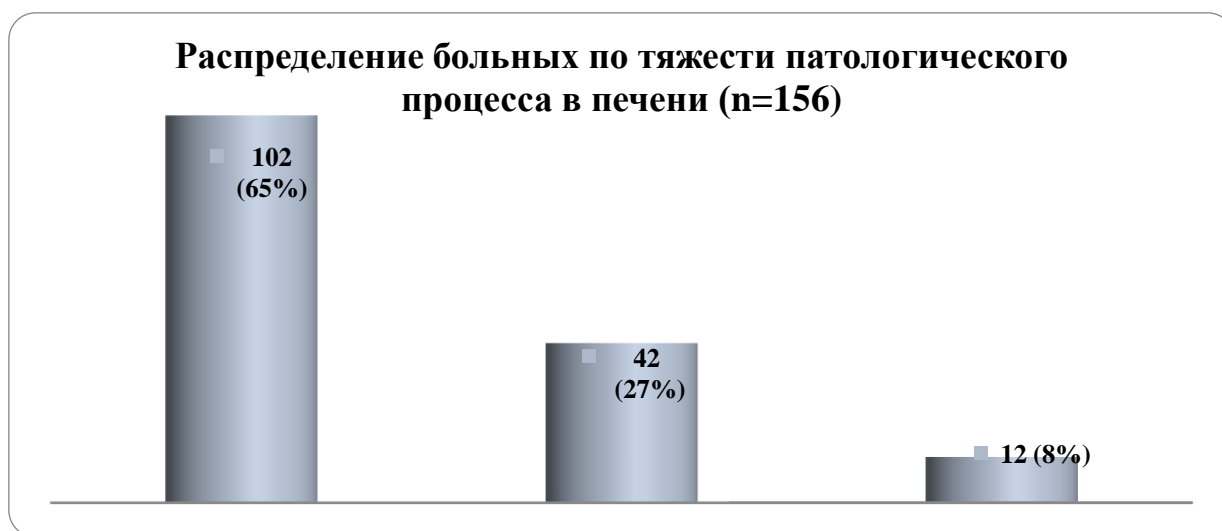
С учетом изложенного, большой интерес представляет изучение роли кортизола и транскортина в патогенетическом механизме вирусных гепатитов, а также осуществление шага в сторону возможного диагностического применения противовоспалительной гормональной терапии при тяжелом течении острых и обострениях хронических вирусных гепатитов.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Целью данного исследования явилось оценить степень выраженности глюкокортикоидной недостаточности в зависимости от функционального состояния печени при тяжелом течении вирусных гепатитов различной этиологии.

Было комплексное клиничко-лабораторное обследование 156 больных с вирусным гепатитом различной этиологии. Мужчин было 85 (56,4%), женщин 71 (43,6%). Возраст больных колебался от 20 до 61 год, в среднем составил 37,2 года.

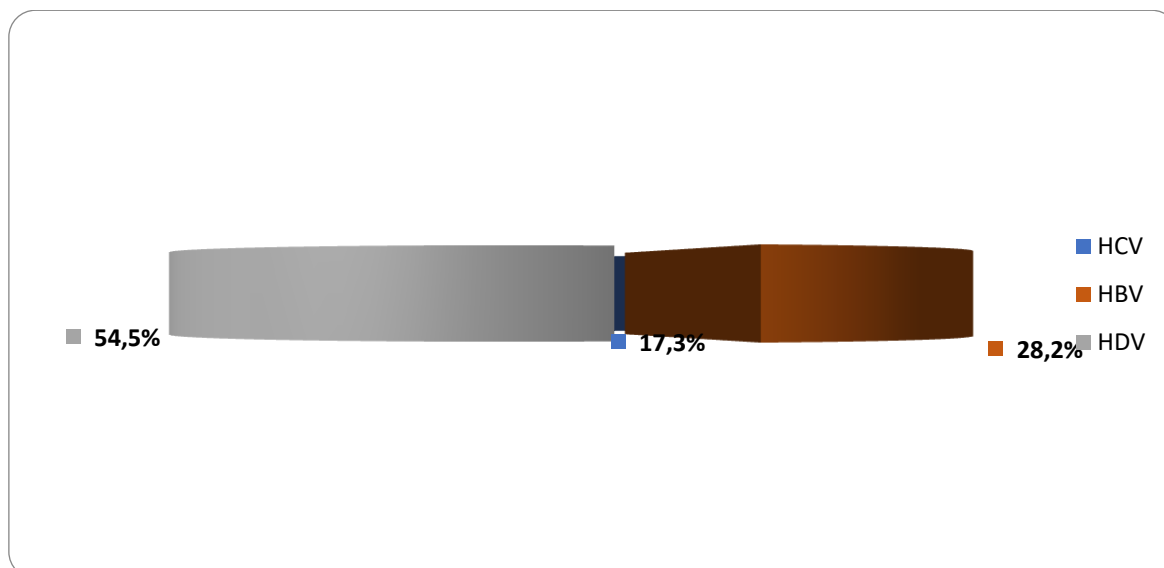
Распределение больных по тяжести патологического процесса в печени было следующим образом: из 156 поступивших больных 102 (65,25%) больных имели хронический процесс в печени без данных цирроза и 54 (34,75%) больных были с циррозом печени. Из них 42 (77,8%) больных имели цирроз печени класса А по Child Pugh и 12 (23,2%) больных имели цирроз печени класса В по Child Pugh. Больных с циррозом печени класса С по Child Pugh в данную группу не включали (рисунки 1).



**Рис. 1. Распределение больных по тяжести патологического процесса в печени.**

Как видно из диаграммы, при поступлении больных в основном констатируется хронический гепатит, что составило 65%. Нужно отметить что у всех больных отмечалось повышение печеночных ферментов разной степени активности.

При распределении больных (n=156) по этиологической структуре нами были выявлены следующие моменты Рис 2.



**Рис. 2. Распределение больных по этиологической структуре (n=156).**

Было выявлено, что при обращении в клинику РСНПМЦЭМИПЗ по этиологической структуре преобладали больные с HDV инфекцией (n=85) и их процент составил 54,5%. С HBV (n=44) и HCV (n=27) инфекцией обращение больных составило 28,2% и 17,3%, соответственно.

Анализ биохимических показателей в общей группе больных показал, что у всех больных отмечалось повышение печеночных ферментов, и средний уровень АлАТ и АсАТ составил  $2,06 \pm 0,16$  ммоль/л и  $1,05 \pm 0,08$  ммоль/л, что в  $\uparrow 3,22$  раза и в  $\uparrow 2,91$  раза, соответственно, превышало относительно нормы (Табл. 1).

Средний показатель общего белка в крови составил  $56,9 \pm 0,43$  г/л и был в 1,46 раз меньше нижней границы минимальной допустимой нормы.

**Таблица 1.**

**Биохимические показатели больных тяжелым и среднетяжелым течением вирусных гепатитов**

Показатели	Контроль (здоровые)	Больные тяжелым и среднетяжелым течением ВГ (n=156)	↑ИИ или ↓ИС
<b>Биохимические показатели</b>			
АЛТ (ммоль/л)	$0,68 \pm 0,04$	$2,06 \pm 0,16$	$\uparrow 3,02$
АСТ (ммоль/л)	$0,43 \pm 0,01$	$1,05 \pm 0,08$	$\uparrow 2,44$
Общий белок (г/л)	$70,5 \pm 1,11$	$56,9 \pm 0,43$	$\downarrow 1,24$

**Примечание:**  $\uparrow$ ИИ – индекс индукции – кратность повышения показателя относительно нормы;  $\downarrow$ ИС – индекс супрессии – кратность понижения показателя относительно нормы.

Полученные результаты биохимических показателей, свидетельствовали об имеющих место интенсивных процессах цитолиза, активности патологического процесса в печени и снижение белоксинтезирующей функции.

**Изучение гормонального статуса.** На фоне выраженной активности патологического процесса выявлено существенное снижение содержания в сыворотке крови у обследованных больных синтезируемого в печени кортизолсвязывающего белка - транскортина, который составил  $34,25 \pm 4,26$  мкг/мл, что  $\downarrow 3,07$  раза меньше, чем у здоровых лиц ( $105,22 \pm 2,01$  мкг/мл). Этот показатель также указывает на существенное снижение белоксинтезирующей функции печени, в частности, синтеза транскортина в печени.

У обследованных больных содержание общего кортизола в крови было повышено в среднем до  $1166,8 \pm 89,5$  нм/л, что в  $\uparrow 2,66$  раза превышали допустимые показатели здоровых лиц  $438,0 \pm 43,1$  нм/л. Показатели содержания свободного кортизола в слюне также были повышены в  $\uparrow 2,93$  раза и составили  $11,35 \pm 1,03$  нг/мл против допустимой нормы -  $3,87 \pm 0,44$  нг/мл (Табл. 2).

Таблица 2

**Показатели гормонального статуса и транскортина больных тяжелым и среднетяжелым течением вирусных гепатитов**

Показатели	Контроль (здоровые)	Больные тяжелым и среднетяжелым течением ВГ (n=156)	$\uparrow$ ИИ или $\downarrow$ ИС
<b>Показатели транскортина и кортизола</b>			
Транскортин в сыворотке крови (мкг/мл)	$105,2 \pm 2,01$	$34,25 \pm 4,26^*$	$\downarrow 3,07$
Кортизол в сыворотке крови (нм/л)	$438,0 \pm 43,1$	$1166,8 \pm 89,50^*$	$\uparrow 2,66$
Кортизол в слюне (нг/мл)	$3,87 \pm 0,44$	$11,35 \pm 1,03^*$	$\uparrow 2,93$

**Примечание:**  $\uparrow$ ИИ – индекс индукции – кратность повышения показателя относительно нормы;  $\downarrow$ ИС - индекс супрессии - кратность понижения показателя относительно нормы.

Полученные результаты изучения уровня гормонального статуса и транскортина у больных показали, что на фоне высокого цитолитического процесса в печени, показатели общего кортизола в крови и свободного кортизола в слюне были повышены, что указывает на адекватную реакцию надпочечников в ответ на воспалительный процесс в печени и у всех больных отмечалось понижение транскортина относительно нормы.

При изучении биохимических показателей, гормонального статуса и транскортина в крови в зависимости от этиологического фактора нами было выявлено следующие моменты (Таблица 3).

(Таблица 3).

**Показатели биохимических, иммунологических показателей, гормонального статуса и транскортина в зависимости от этиологического фактора (n=156)**

показатель Этиология	АлАТ (норма 0,68±0,04 ммоль/л)	АсАТ (норма 0,43±0,01 ммоль/л)	Общий белок (норма 70,5±1,11 г/л)	Транскортин в сыворотке крови (норма 105,2±2,01 мкг/мл)	Кортизол в сыворотке крови (норма 438,0±43,16 нм/л)	Кортизол в слюне (норма 3,87±0,44 нг/мл)
HDV (n=85)	2,01±0,09*	1,02±0,05*	56,4±0,37*	27,0±1,22*•	1160±50,47*	13,1±0,74*•
↑ИИ или ↓ИС	↑2,95	↑2,37	↓0,8	↓3,9	↑2,65	↑3,4
HBV (n=44)	2,14±0,14*	1,14±0,11*	55,12±1,16*	33,51±1,85*•	1186,3±56,7*	10,67±0,68*
↑ИИ или ↓ИС	↑3,14	↑2,65	↓0,78	↓3,14	↑2,7	↑2,75
HCV (n=27)	2,17±0,14*	1,17±0,11*	55,45±1,13*	41,2±2,27*	1135±53,9*	9,2±0,55*
↑ИИ или ↓ИС	↑3,19	↑2,72	↓0,78	↓2,55	↑2,6	↑2,37

**Примечание:** ↑ИИ – индекс индукции – кратность повышения показателя относительно нормы; ↓ИС – индекс супрессии – кратность понижения показателя относительно нормы. \* - P<0.05 относительно показателей в норме • - P<0.05 относительно показателей больных с HCV инфекцией.

Как видно из таблицы, показатели АлАТ, АсАТ были одинаково повышены независимо от этиологического фактора, что указывает на наличие воспалительного процесса в ткани печени. На фоне высокого цитолитического процесса в печени, показатели общего кортизола в крови и свободного кортизола в слюне были повышены во всех группах, что указывает на адекватную реакцию надпочечников в ответ на воспалительный процесс в печени. При этом, у больных с HDV наблюдалось значительное повышение уровня свободного кортизола в слюне (3,4 раза) относительно больных с HBV и HCV инфекцией. Независимо от этиологии, у всех больных отмечалось понижение транскортина относительно нормы. Но в группе больных с HDV и HBV инфекцией понижение уровня транскортина оказалось более выраженным относительно группы больных с HCV инфекцией (P<0,05). Понижение уровня транскортина в крови коррелировало с повышением уровня свободной фракции кортизола в слюне в зависимости от этиологии HDV, HBV и HCV, и соответственно составило 13,1±0,74, 10,67±0,68 и 9,2±0,55 нг/мл (P<0,05).

Полученные результаты указывают на то, что в группе больных с HDV и HBV инфекцией при воспалительном процессе в печени уровень транскортина снижается более



выраженнее, чем при HCV инфекции и приводит к повышению свободной фракции кортизола.

Итак, на фоне высокой интенсивности цитолиза в печени у больных независимо от этиологии вирусных гепатитов, отмечается существенное понижение в крови содержания транскортина, повышение общего кортизола в крови и свободного кортизола в слюне относительно показателей в норме. Но при HDV и HBV инфекции на фоне одинаковой интенсивности цитолитического синдрома показатели транскортина были более снижены, а уровень свободной фракции кортизола был более повышенным относительно больных с HCV инфекцией.

### ВЫВОД

1. На фоне высокой интенсивности цитолиза и патологического процесса в печени у больных тяжелым течением вирусных гепатитов, отмечается существенное понижение в крови содержания транскортина на фоне понижения общего белка, повышение общего кортизола в крови и свободного кортизола в слюне. Из этого следует, что у данных больных глюкокортикоидная недостаточность не имеет места. Снижение транскортина приводит к образованию большого количества несвязанного биологически неактивного кортизола.

2. Уровень общего белка и транскортина оказался более пониженным у больных с HDV и HBV инфекцией относительно больных с HCV и это понижение сопровождалась с повышением свободной фракции кортизола.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Acevedo, J., Fernández, J., Prado, V. et al. *Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. Hepatology. 2013;58: 1757–1765*

2. Aribas, E. & Altindis, Mustafa. (2000). *Serum cortisol level in patients with chronic hepatitis B infection. Archives of Gastroenterohepatology. 19. 97-99*

3. Bornstein, S.R. **Predisposing factors for adrenal insufficiency.** *N Engl J Med. 2009; 360: 2328–2339*

4. Degand T., Monnet E., Durand F., Grandclement E., Ichai P., Borot S., Qualls C.R. Thevenot T. *Assessment of adrenal function in patients with acute hepatitis using serum free and total cortisol. (2015) Digestive and Liver Disease, 47 (9), pp. 783-789*

5. Piano, S., Favaretto, E., Tonon, M. et al. *Including relative adrenal insufficiency in definition and classification of acute on chronic liver failure. ClinGastroenterolHepatol. 2019*

6. Torpy D.J., Lundgren B.A., Ho J.T., Lewis J.G., Scott H.S., Mericq V. CBG Santiago: a novel CBG mutation (англ.)// The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. — 2012. — Vol. 97, no. 1. — P. E151–5. — [doi:10.1210/jc.2011-2022](https://doi.org/10.1210/jc.2011-2022). — [PMID 22013108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22013108/)

7. Tsai, M.-H., Peng, Y.-S., Chen, Y.-C. et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology*. 2006; 43: 673–681

8. Лапшина А.М., Марона Е.И., Гончаров Н.П., Арапова С.Д., Рожинская Л.Я. Исследование свободного кортизола в слюне для оценки функции надпочечников// Проблемы эндокринологии – 2008. – Т. 54, №2, с.22-26.