

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗ-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ И ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СИСТЕМНОМ ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПРОЦЕССЕ

В данной статье представлены результаты исследования закономерностей функционирования гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой и тиреоидной систем при системной красной волчанке. Изучается изменение их функциональной активности после проведения курса терапии синтетическими стероидами. Установлено, что развитие патологического процесса приводит к значительному нарушению нормального функционирования данных гормональных систем, однако, генез этих изменений до сих пор остается невыясненным.

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание соединительной ткани и сосудов, характеризующееся образованием множества антител к собственным клеткам и их компонентам и развитием иммунокомплексного системного воспаления с повреждением многих органов и систем [1].

Наибольшее патогенетическое значение имеют антитела к нативной ДНК (нДНК), которые, соединяясь с нею, образуют иммунные комплексы и активируют комплемент. Они откладываются на базальных мембранах различных внутренних органов и кожи, вызывают их воспаление и

повреждение. Одновременно повышается лизосомальная проницаемость, выделяются медиаторы воспаления, активируется кининовая система. Клинические проявления заболевания зависят от того, какая система поражена иммунными комплексами.

В терапии данного заболевания применяются глюкокортикоиды. Показания к их назначению довольно широки, однако их применение не всегда эффективно. Кроме того, вследствие длительной терапии глюкокортикоидами при остром прогрессирующем течении СКВ возможен васкулит коронарных сосудов, инфаркт миокарда.

Таким образом, **целью настоящего исследования** явилась оценка состояния глюкокортикоидной функции надпочечников и тиреоидной функции щитовидной железы при системной красной волчанке на начальных стадиях развития воспалительной реакции и при проведении противовоспалительной терапии синтетическими стероидами. Для реализации цели исследования планировалось оценить уровень базальной секреции кортизола, тироксина, тиротропина на первом этапе и его изменение как в ходе развития воспалительного процесса, так и после проведения курса терапии синтетическими стероидами на последующем этапе.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования являлись больные системной красной волчанкой, наблюдавшиеся в Республиканском ревматологическом центре 9-й городской клинической больницы г. Минска.

Диагноз СКВ (М32 по МКБ 10 пересмотра) данным пациентам был установлен на основании критериев Американской ревматологической ассоциации (АРА, 1982).

Первая группа включала 10 больных СКВ с низкой степенью активности заболевания, не получавших стероидной терапии, вторая – 9 пациентов с СКВ, которым был назначен курс преднизолона в дозе 20-25 мг/сут в течение 1 месяца. Контрольная группа состояла из 17 практически здоровых добровольцев.

Сыворотка крови готовилась на базе 9-й городской клинической больницы г. Минска по общепринятому методу. Забор крови производился из кубитальной вены с утра натощак.

Содержание гормонов определяли радиоиммунным методом в полном соответствии с инструкциями по эксплуатации коммерческих наборов реактивов.

Для определения уровня кортизола использовали набор отечественного производства РИА-КОРТИЗОЛ-СТ, для определения тироксина – набор РИА-Т4-СТ, для определения тиротропина – TSH IRMA. Все наборы произведены УП “ХОП ИБОХ НАН Б”.

Статистический анализ полученных данных проводился параметрическими методами.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что содержание кортизола, тироксина и тиротропина в сыворотке крови практически здоровых добровольцев составило 446 ± 106 нмоль/л, 80 ± 19 нмоль/л и $1,2 \pm 0,3$ мМЕ/л соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Содержание кортизола, тироксина, тиротропина в сыворотке крови доноров контрольной группы

	Клиническая норма	Измеренные значения, (M \pm σ)
Кортизол, нмоль/л	250 – 650	446 \pm 106
Тироксин, нмоль/л	60 – 140	80 \pm 19
Тиротропин, мМЕ/л	0,23 – 3,0	1,2 \pm 0,3

Полученные нами результаты по содержанию кортизола в крови здоровых людей согласуются с результатами подобных работ других авторов. Так, в работах [2, 3] нормальным уровнем гормона считается содержание его в плазме крови в концентрации примерно 475 нмоль/л. При этом у здоровых людей более высокий уровень кортизола выявлен в крови мужчин – 510 нмоль/л, в то время как у женщин – 435 нмоль/л [3].

В ночное время суток этот показатель снижается в 5-10 раз, так как гормон синтезируется импульсами и его максимальное количество образуется утром.

Содержание тироксина и тиротропина в контрольной группе также соответствует общепринятым клиническим нормам.

Измерение гормонального фона трех исследуемых групп дало следующие результаты (табл. 2).

Таблица 2

Содержание кортизола, тироксина и тиротропина в сыворотке крови доноров трех исследуемых групп

	Количество измерений	Кортизол, нмоль/л, (M \pm σ)	Тироксин, нмоль/л, (M \pm σ)	Тиротропин, мМЕ/л, (M \pm σ)
Содержание в сыворотке крови доноров контрольной группы	17	446 \pm 106	80 \pm 19	1,2 \pm 0,4
Содержание в сыворотке крови больных СКВ, не получавших терапевтических доз ГКС	10	577 \pm 200*	96 \pm 16	2 \pm 0,9*
Содержание в сыворотке крови больных СКВ, прошедших курс терапии ГКС	9	115 \pm 54**	70 \pm 29	3,7 \pm 0,9**

* – $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$

Было установлено, что концентрация кортизола в крови больных СКВ (первая группа) составила 577 ± 200 нмоль/л ($p < 0,04$), то есть, содержание гормона у больных этой группы достоверно выше, в то же время у больных СКВ, прошедших курс стероидной терапии (вторая группа), концентрация кортизола была ниже на 74% по сравнению с контролем и составила 115 ± 54 нмоль/л ($p < 0,01$).

Повышение уровня базальной секреции кортизола у пациентов первой группы может быть связано с тем, что на начальных стадиях заболевания в ответ на развитие системной воспалительной реакции происходит активация гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой системы.

Глюкокортикоидные гормоны, являясь мультимодальными иммунорегуляторами, оказывают непосредственное влияние практически на все стадии развития воспалительного процесса, пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток, их способность к синтезу и секреции, меняют характер межклеточных взаимодействий.

Таким образом, синтез избыточного количества кортизола при системной красной волчанке, по нашему мнению, является компенсаторной реакцией, снижающей агрессивность протекающего системного воспалительного процесса.

В работах [2, 3] отмечается тенденция к снижению способности коры надпочечников к синтезу глюкокортикоидных гормонов по мере увеличения срока развития заболевания. По-видимому, это обусловлено недостаточностью стероидобразующей функции адренокортикоцитов и неспособностью организма справляться с возрастающей нагрузкой.

В случае СКВ снижение базальной секреции кортизола, вероятно, является следствием аутоиммунного воспаления, сопровождающегося выработкой аутоантител как к адренокортикоцитам, так и к ядерным структурам клеток, что снижает синтез не только кортикостероидных гормонов, но и белков, необходимых для поддержания клеточной жизнедеятельности [1]. Кроме того, иммунные комплексы и антитела, адсорбирующиеся на поверхности цитоплазматической мембраны, препятствуют нормальному взаимодействию кортикотропина с рецепторами, что также в конечном счете приводит к снижению содержания кортизола в крови.

В настоящее время существует гипотеза, согласно которой недостаток гормонов коры надпочечников обусловлен генетически детерминированным дефицитом 21-гидроксилазы – фермента, обеспечивающего образование кортизола из 17- α -гидроксипрогестерона.

Известно несколько теорий реализации действия глюкокортикоидов. Классическая теория предполагает проявление клеточного эффекта ГК вследствие специфического взаимодействия с внутриклеточными рецепторами.

Глюкокортикоидные рецепторы обнаружены практически на всех клетках человека, но их плотность в различных клетках неодинакова и может различаться на порядок. ГК не взаимодействуют с рецепторами

цитоплазматической мембраны, и, являясь веществам липидной природы, связываются в цитоплазме с комплексом – глюкокортикоидный рецептор+белок теплового шока.

После связывания гормона с рецептором последний активируется, что сопровождается отщеплением некоторых белков, в частности стрессорного белка теплового шока с молекулярной массой 90 кДа (Hsp90), и изменением третичной структуры рецептора.

Hsp90 обеспечивает правильную сборку рецептора, способствуя конформации, оптимальной для связывания с ГК. Затем комплекс ГК+рецептор проникает через поры в ядерной мембране в ядро клетки. В ядре клетки рецептор образует димер и взаимодействует с глюкокортикоид-эффекторным элементом (ГЭЭ) на ДНК, снимая ингибирование или стимулируя экспрессию участка ДНК. На освобожденном участке ДНК записывается матричная РНК, которая подвергается посттрансляционному процессингу и поступает в цитоплазму, где на рибосомах создаются новые белки. Таким образом, проявление клеточного ответа на поступление экзогенных глюкокортикоидов зависит от количества стероидных рецепторов в клетке. Антагонисты рецепторов могут напрямую ингибировать взаимодействие ГЭЭ, что предупреждает возникновение терапевтического эффекта. Недостаток необходимых для транскрипции и трансляции факторов также приводит к существенному снижению эффективности ГК.

Введение с терапевтической целью синтетических стероидных препаратов в соответствии с принципом регуляторного механизма обратной связи угнетает синтез эндогенного кортизола надпочечниками, что подтверждают полученные нами данные и работы ряда авторов [2, 3, 4, 5]. Поскольку детали механизма действия ГК после связывания с рецептором не известны, а эффекторы для глюкокортикоидных препаратов многочисленны, то, по нашему мнению, широкое использование препаратов этой фармакологической группы при терапии системной красной волчанки не всегда оправданы. Подтверждением этого является то, что кроме транскрипторного ГК, способны вызывать и нетранскрипторные эффекты, воздействуя на систему вторичных посредников, локализованных в цитоплазме. Так, например, установлено, что ГК, влияя на работу ионных каналов, меняют функцию рецепторов мембраны [6].

Измерение содержания в крови больных СКВ тиреоидных гормонов позволило установить следующую закономерность.

У больных с низкой степенью активности заболевания имеется тенденция к увеличению содержания в сыворотке крови тироксина (96 ± 16 нмоль/л при измеренной норме 80 ± 19 нмоль/л), также достоверно выше в сравнении с контролем концентрация тиреотропного гормона ($2 \pm 0,9$ мМЕ/л). После проведения стероидной терапии содержание тироксина в сыворотке крови больных СКВ составило 70 ± 29 нмоль/л, однако, изменение данного показателя нельзя считать достоверным. В то же время

уровень тиротропина был достоверно выше соответствующего показателя в контрольной группе и составил $3,7 \pm 0,9$ мМЕ/л (табл. 2).

Усиление функции тиреоидной системы на начальных этапах развития заболевания, возможно, объясняется активацией неспецифических адаптационных процессов организма. Известно, что для поддержания активности коры надпочечников необходим высокий уровень концентрации тиреоидных гормонов. Только в таком случае взаимодействие обеих гипоталамо-гипофизарных гормональных систем обеспечивает адекватную регуляцию обмена веществ, повышает синтез многих необходимых для данных физиологических процессов ферментов.

При дальнейшем динамическом наблюдении показано, что активность синтеза тироксина тироцитами с увеличением периода течения заболевания снижается [5]. Возможно, это направлено на медленное угнетение глюкокортикоидной активности адренкортикоцитов с целью стабилизации иммунокомплексного воспаления.

Глюкокортикоидные препараты снижают выработку щитовидной железой тиреоидных гормонов, а уменьшение их концентрации в крови стимулирует активацию гипофизарного звена тиреоидной системы и компенсаторное увеличение синтеза тиротропина (табл. 2).

Снижение продукции тироксина в данном случае является своего рода защитной реакцией организма, выражающейся в более экономном расходе энергии.

Такое подавление секреторной функции щитовидной железы имеет приспособительное значение, так как интенсивная и продолжительная активность обменных процессов при повышенной выработке гормонов щитовидной железы привела бы к раннему истощению энергетических ресурсов в пораженном патологическим процессом организме.

Кроме того, синтез тиреоидных гормонов при СКВ может быть нарушен в результате аутоиммунного поражения щитовидной железы, в результате чего, во-первых, тироциты теряют способность к синтезу и секреции гормонов; во-вторых, нарушается нормальное взаимодействие тиротропина, содержание которого в крови доноров обеих исследуемых групп повышено, с соответствующими рецепторами.

По имеющимся в настоящее время литературным сведениям, причина угнетения функции желез при системной красной волчанке остается не выясненной.

В работе [2] на фоне парентерального введения экзогенного кортикотропина удалось достичь терапевтического эффекта. Повышенный уровень антител, возможно, угнетает функцию системы ГГН. Так, например, известно, что глюкокортикоиды влияют на хемотаксис циркулирующих лейкоцитов и ингибируют многие их функции. Подавляя иммунную активацию этих клеток, они ингибируют продукцию цитокинов и других медиаторов воспаления и вызывают резистентность к цитокинам.

Глюкокортикоиды способны селективно влиять на некоторые подгруппы Т-лимфоцитов, в частности, подавляя функцию Т-хелперов 1 типа и стимулируя апоптоз эозинофилов и некоторых других групп Т-лимфоцитов. Показано, что они ингибируют экспрессию молекул адгезии и их рецепторов и запускают реакцию острой фазы, продукты перекисного окисления липидов, выделяемые активированными нейтрофилами, не только выступают в качестве агентов бактерицидности, но могут играть роль “первичных медиаторов” стресс-реакции, активирующих выделение стресс-реализующих гормонов [6].

Растворимые медиаторы способны снижать чувствительность к стрессорным гормонам. Так, IL-1 резко угнетает чувствительность Т-лимфоцитов к ингибирующему действию дексаметазона. Подобное влияние оказывают IL-2 и IL-4. При длительном контакте с лимфоцитами *in vitro* данные цитокины снижают аффинность рецепторов к глюкокортикоидам и уменьшают реактивность клеток к этим гормонам.

Показано, что фактор торможения миграции макрофагов (секретируемый как макрофагами, так и Т-клетками) восстанавливает подавленную глюкокортикоидами продукцию TNF α , IL-1, IL-6 и IL-8 моноцитами. Фактор торможения миграции также отменяет подавляющее действие глюкокортикоидов в отношении пролиферации Т-лимфоцитов.

Выяснение механизмов выявленных нарушений функционирования гипоталамо-гипофиз-надпочечниковой системы будет являться предметом будущих исследований. Планируется изучить также и роль в этих процессах иммунокомпетентных клеток, продуктом которых являются многочисленные цитокины, обладающие широким спектром биологических эффектов.

Заключение

Таким образом, на основании полученных нами данных можно предположить, что развитие воспалительной реакции на начальных стадиях системной красной волчанки вызывает увеличение синтеза гормонов клетками пучкового слоя коры надпочечников, щитовидной железы и тиреотрофами гипоталамуса, в дальнейшем наблюдается снижение функциональной активности адренокортикоцитов и тиреоцитов.

Назначение стероидных препаратов при системной красной волчанке приводит к угнетению образования кортизола и тироксина, однако активирует секрецию тиреотропного гормона гипофиза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антитела к адренокортикоцитам и антинуклеарные антитела у больных системной красной волчанкой / Н.Ф. Сорока [и др.] // Бел. мед. журнал. – 2000. – № 3. – С. 15–17.
2. Досин, Ю.М. Роль гормональных нарушений в патогенезе системной красной волчанки / Ю.М. Досин // Медицинские новости. – 1997. – № 9. – С. 10–13.

3. Досин, Ю.М. Состояние глюкокортикоидной функции коры надпочечников у больных системной красной волчанкой / Ю.М. Досин // Здравоохранение. – 1997. – № 7. – С. 6–8.
4. Пульс-терапия в лечении ревматических заболеваний / Г.П. Матвейков [и др.] // Медицинские новости. – 1997. – № 9 – С. 46–47.
5. Сочетание системной красной волчанки и аутоиммунного тиреоидита у детей: закономерность или случайность? / Н.С. Подчерняева [и др.] // Педиатрия. – 1999. – № 4. – С. 4–9.
6. **Акулич, Н.В.** Гомеостазис: анализ концепции с позиции межклеточных взаимодействий/Н.В. Акулич, Н.Г. Кручинский. – Могилев: МГУ им. А.А. Кулешова, 2004. – 176 с.

Поступила в редакцию 16.06.2010 г.