

© Коллектив авторов, 2000
УДК 612.4.067:612.11.062:616.61-002-085

Б.Т.Даминов, Н.С.Латипова, Д.А.Бухарбаева

ГОНАДОГИПОФИЗАРНЫЕ ГОРМОНЫ КРОВИ И ИХ ДИНАМИКА ПРИ ЛЮПУС-НЕФРИТЕ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ САНДИММУНОМ

B.T.Daminov, N.S.Latipova, D.A.Bukharbaeva

THE GONADOTROPIC HORMONES OF BLOOD AND THEIR DYNAMICS IN LUPUS NEPHRITIS IN THE PROCESS OF TREATMENT WITH SANDIMMUNE

Кафедры госпитальной и факультетской терапии Первого Ташкентского государственного медицинского института, Республика Узбекистан

РЕФЕРАТ

У 30 больных женщин с люпус-нефритом с нефротическим синдромом наблюдалось снижение по сравнению с контролем уровня тестостерона и прогестерона крови на фоне повышения уровня эстрадиола. Уровни гипофизарных гормонов — фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) повышаются, аденокортикотропного (АКТГ) имеет тенденцию к снижению, пролактина (ПРЛ) и соматотропного (СТГ) не изменяются. Концентрация кортизола в крови имела тенденцию к некоторому снижению. Назначение патогенетической терапии сандиммуном в сочетании с минимальными дозами кортикостероидов, вызвало увеличение до контрольного уровня тестостерона, уровень эстрадиола снизился до нормы к концу 1-го месяца терапии. Содержание в крови тропных гормонов гипофиза — ЛГ и ФСГ имело тенденцию к снижению, но уровень СТГ несколько увеличился к концу 6-го месяца наблюдения, ПРЛ — характеризовался резким повышением уже к концу 1-го месяца лечения и держался на этом уровне до конца терапии. Сниженные уровни кортизола и АКТГ не менялись до конца 6-го месяца терапии.

Ключевые слова: системная красная волчанка (СКВ), люпус-нефрит, нефротический синдром, гормоны гипофиза, гормоны гонад, сандиммун (циклоsporин А).

ABSTRACT

An investigation carried out in 26 women with lupus nephritis with the nephrotic syndrome has revealed that the level of blood testicular hormone and progesterone decreased as compared with the control against the background of increased level of estradiol. The levels of hypophyseal hormones — follicle-stimulating and luteinizing ones — elevated, the adrenocorticotrophic hormone had a tendency to lowering, and the level of somatotrophic hormone and prolactin did not change. The level of blood cortisol had a tendency to a certain reduction. The pathogenetic therapy with Sandimmune in combination with minimum doses of corticosteroids resulted in the increase of testosterone to the control level while estradiol decreased to the normal level by the end of the first month of treatment. The content of luteinizing and follicle-stimulating hormones in blood tended to lowering and the level of the somatotrophic hormone became higher by the end of the sixth month of observation. Prolactin was characterized by a sharp elevation as early as by the end of the first month of therapy and lasted at this level till the end of treatment. The decreased levels of cortisol and ACTH did not differ till the end of the sixth month of treatment.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus-nephritis, nephrotic syndrome, hypophyseal hormones, gonadal hormones, Sandimmune.

Дисбаланс в нейроэндокринно-иммунной системе четко прослеживается при аутоиммунной патологии, например, при диффузных болезнях соединительной ткани (ДБСТ) [1, 12]. Нейроэндокринная и иммунная системы, как известно, тесно взаимосвязаны и представляют функциональную систему, контролирующую взаимодействие между генетическим материалом и окружающей средой. Более того иммунную систему стали рассматривать как некий

сенсорный орган, способный экспрессировать рецепторы ко всем сигнальным молекулам. Существенная роль среди сигнальных молекул иммунной системы принадлежит пептидным гормонам: соматотропному (СТГ), пролактину (ПРЛ). Рецепторы вышеназванных гормонов относятся к семейству гемопоэтиновых (рецепторы к интерлейкинам, эритропоэтину, к гранулоцитарно-макрофагальному колониобразующему фактору) [1, 6]. Сдвиги в этой системе

способны разрушить биологическую целостность организма. Известно, что при ДБСТ прослеживается половой дисбаланс, что выражается в разной частоте встречаемости заболевания среди мужчин и женщин: последние болеют этими заболеваниями чаще. Наглядно значение гормонального фактора в развитии заболевания прослеживается на примере системной красной волчанки (СКВ). Так заболеваемость СКВ у мужчин и женщин существенно варьирует в разных возрастных группах: в детском и пожилом возрасте, когда мало выражены гормональные различия между полами, соотношение женщин и мужчин среди больных составляет 2:1, а в репродуктивном и зрелом возрасте становится максимальным — 9:1 [2, 12, 15, 17, 18, 20].

Эстрогены отрицательно влияют на динамику СКВ, что проявляется значительным ухудшением состояния больных во время беременности и непосредственно после родов, в то время как андрогены препятствуют этому [4, 18]. Эстрогены также влияют на иммунный статус организма: известно, что эстрадиол усиливает В-клеточную дифференциацию при митогенной стимуляции лимфоцитами; эстрогены подавляют функциональную активность Т-супрессоров у человека и мышей, а также стимулируют Т-киллеры [1, 21].

В литературе есть данные об изменении гормонального статуса организма при СКВ как в дебюте, так и динамике развития заболевания, а также в процессе патогенетической терапии кортикостероидами [2]. На наш взгляд интересным является изучение динамики этих гормонов при лечении сандиммуном (циклоsporин А) — иммуносупрессором нового поколения, одним из механизмов действия которого является конкурирующее влияние на иммунитет между ним и пролактином (синтез которого находится под контролем гипофиза) за общие рецепторные участки на поверхности лимфоцитов [13]. Показания к назначению этого препарата при аутоиммунной патологии растут. Обнадеживающие результаты получены и при применении у пациентов с волчаночным нефритом [5]. Сандиммун («Sandoz», Швейцария) — иммуносупрессор нового поколения, обладающий селективным влиянием на иммунитет. Эффективность препарата обусловлена обратимым ингибированием G_0 - и G_1 -фазы клеточного цикла иммунокомпетентных лимфоцитов, преимущественно Т-клеток, среди которых основной мишенью действия являются Т-хелперы. Тем самым сандиммун подавляет образование и выход из клеток лимфокинов, включая интерлейкин-2 [3, 7, 5, 11].

В литературе есть сообщения о том, что применение циклоsporина А в качестве иммуноде-

прессанта приводит к линейному росту у детей после пересадки почки, что связано с влиянием препарата на уровень СТГ [14, 16, 19].

Учитывая вышесказанное, целью нашего исследования явилось изучение функционального состояния гипофиза, гонад и надпочечников у больных с СКВ женщин с поражением почек в динамике длительной терапии сандиммуном.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 30 женщин, больных люпус-нефритом с нефротическим синдромом (ЛН с НС) (достоверный диагноз по критериям Американской ревматологической ассоциации) в возрасте от 17 до 30 лет. У всех больных диагноз подтвержден морфологически путем прижизненной биопсии почек иглой с автоматическим устройством «VIP»: у 2 пациенток зарегистрирован II класс, у 5 — III класс, у 5 — IV класс, у 6 — V класс поражения почек по классификации ВОЗ. Все больные получали лечение сандиммуном в дозе 2,5–7 мг на 1 кг массы тела на фоне минимальной суточной дозы преднизолона (10–20 мг/сут) в течение первого месяца, далее доза сандиммуна снижалась до 2,5–5 мг/кг массы тела, преднизолона — до 0–10 мг/сут. После 1-месячного курса терапии сандиммуном у 22 пациенток достигнута полная клиническая ремиссия заболевания с исчезновением признаков НС (снижение суточной протеинурии менее 1 г/сут), у 8 больных на фоне улучшения самочувствия наблюдалась неполная клиническая ремиссия НС — суточная протеинурия более 2 г/сут при полном схождении отеков и исчезновении других признаков СКВ. Результаты 1-месячного курса терапии сандиммуном сохранились и к концу 6-го месяца лечения.

Взятие крови проводилось в стандартных условиях, утром натощак, начиная с 10-го дня после менструации (10–15-й день) до начала патогенетической терапии, а также к концу 1-го и 6-го месяца терапии сандиммуном. Сыворотки сохранялись при -40°C до момента исследования. Содержание тестостерона (ТТ), прогестерона (ПН), эстрадиола (ЭЛ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), кортизола, адренкортикотропного гормона (АКТГ), СТГ и ПРЛ определяли радиоиммунологическим методом с использованием специальных наборов фирмы «DELFA» (Турция). Контрольную группу составили 15 здоровых женщин в возрасте от 19 до 30 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам таблицы видно, что уровень тестостерона ниже у больных с ЛН в сравнении с контролем, но в динамике лечения содержание гормона в крови нормализу-

Динамика содержания некоторых гормонов крови у больных с ЛН с НС в процессе лечения сандиммуном ($\bar{X} \pm m$)

| Показатель | Контроль, n=15 | До лечения, n=30 | Через 1 мес, n=30 | Через 6 мес, n=30 |
|-------------------|----------------|------------------|-------------------|-------------------|
| ТТ, нмоль/л | 9,48±2,35 | 3,45±0,48* | 7,21±1,90 НД | 6,09±1,17 НД |
| ПН, нмоль/л | 14,45±6,87 | 4,51±1,26* | 5,41±0,91 НД | 7,39±0,33 НД |
| ЭЛ, нмоль/л | 23,67±10,2 | 69,9±13,66** | 30,66±5,87 НД | 27,79±6,02 НД |
| ФСГ, МЕ/л | 4,78±3,56 | 9,53±1,03* | 3,28±1,41 НД | 2,61±0,60 НД |
| ЛГ, нг/мл | 6,07±1,87 | 24,55±6,45** | 4,44±1,34 НД | 9,32±5,16 НД |
| ПРЛ, нг/мл | 8,45±4,85 | 14,91±2,71 НД | 32,0±7,94** | 24,68±5,04* |
| СТГ, нг/мл | 2,45±0,98 | 6,08±3,36 НД | 10,09±3,36* | 28,17±7,42** |
| АКТГ, нмоль/л | 67,88±6,55 | 46,55±6,23* | 47,92±10,55* | 46,55±9,91* |
| Кортизол, нмоль/л | 479,1±60,6 | 256±69,91* | 278,1±49,91* | 280,12±48,54* |

*p<0,05.

**p<0,01.

Примечание. НД — отличия недостоверны.

ется уже к 1-месяцу заболевания и сохраняется до конца 6-го месяца. Уровень прогестерона также был ниже контроля и в дальнейшем имел тенденцию к повышению до нормальных значений. Содержание эстрадиола, который является наиболее активным эстрогеном организма, при ЛН было повышено. В процессе терапии по вышеназванной схеме к концу 1-го месяца содержание в крови этого гормона снизилось до нормы и держалось на этом уровне до конца наблюдения. Содержание ФСГ, ЛГ было достоверно повышено в сравнении с контролем, но в процессе лечения их уровень снижался до нормальных значений. Уровень СТГ не отличался от контроля до лечения, но к 6-му месяцу терапии его содержание превышало норму, что соответствует литературным данным о влиянии сандиммуна на содержание этого гормона в крови. Интересна динамика ПРЛ: после 1-го месяца терапии уровень гормона резко повысился и держался выше контроля до конца наблюдения. До патогенетической терапии содержание ПРЛ в крови не отличалось от нормы. Уровень АКТГ и кортизола был сниженным до лечения. К концу терапии содержание АКТГ не менялось, но уровень кортизола имел тенденцию к снижению к концу 1-го месяца лечения и не менялся до конца исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, полученные данные указывают на наличие дисбаланса половых гормонов при СКВ: на фоне повышения уровня эстрогенов наблюдается снижение содержания андрогенов. Причина этих сдвигов в организме больных с СКВ неясна. Результаты исследований свидетельствуют также об усилении гипофизарной регуляции гонад — уровень ФСГ и ЛГ в крови был увеличенным. Некоторые авторы считают, что нарушение выработки гормонов половыми железами у этих больных связано также с непосредственным поражением самой ткани этих органов, поскольку гипофизарная стимуляция гонад, повышая уровень эстрадиола, особо не влияет на уровень андрогенов, которые вырабатываются в одной и той же железистой ткани в женском организме. Гипофизарная стимуляция надпочечников снижена, о чем свидетельствует низкий уровень АКТГ. Функция надпочечников, судя по уровню кортизола и андрогенов, также подавлена. Но учитывая, что участие надпочечниками в продукции андрогенов мало, уменьшение уровней этих гормонов в крови происходит, вероятно, в результате дефекта самих половых желез. Генез такой гипофункции неясен, предполагается что это либо врожденный дефект развития половых органов, либо воздействие вируса, роль которого в возникновении СКВ обсуждается, либо аутоиммунное поражение половых желез в процессе развития заболевания [2].

Клинически сдвиг в гормональной системе больных после лечения сандиммуном выражался в появлении аменореи к концу 1-го месяца лечения. В дальнейшем менструальный цикл у пациенток восстанавливался (возможно, в связи со снижением дозы препарата). Практически у всех женщин отмечался гипертрихоз, выраженность которого уменьшалась параллельно снижению дозы препарата. Вместе с тем, никаких клинических признаков гиперпролактинемии (в виде лакторей) и повышения уровня СТГ (в виде влияния на рост) в крови у этих больных не отмечалось.

Таким образом, гормональный дисбаланс, возникающий в организме пациентов с СКВ,

несомненно, ведет к нежелательным последствиям, одно из которых воздействие на иммунную систему. Учитывая, что избыток эстрогенов при относительном недостатке андрогенов приводит к снижению количества и активности Т-лимфоцитов и стимулирует реактивность В-лимфоцитов, при подобном дисбалансе у больных с СКВ возникает повышенный риск развития аутоиммунного поражения организма [2, 10]. Тестостерон, по литературным данным, может стимулировать функцию Т-супрессоров, а эстрогены — Т-хелперов, подавлять уровень естественных киллеров и Т-супрессоров [10]. К концу патогенетической терапии данный гормональный дисбаланс исчезает, что, несомненно, благоприятно влияет на иммунитет.

Изменение гормонального соотношения при данной терапии возможно связано с тем, что молекулярные механизмы действия сандиммуна во многом связаны с его способностью ингибировать активность кальциневрина. Последний играет важную роль в передаче сигнала с Т-клеточного рецептора к цитокиновым промоторам, запускающим активацию цитокинов (интерлейкин-2 и др.). Предполагается также, что кальциневрин принимает участие в регуляции цитотоксичности Т-лимфоцитов и Т-клеточного апоптоза. Одним из молекулярных действий на клетки организма половых гормонов является их способность повышать кальциневрин [3, 17]. Возможно, изменения в гормональном соотношении, возникающие в результате сандиммунотерапии, связаны именно с его влиянием на содержание кальциневрина.

Гиперпролактинемия возможно является одной из причин изменения содержания в крови некоторых гормонов после сандиммунотерапии. Одним из органов — мишенью действия ПРЛ — являются гонады, продуцирующие эстрогены и гестогены, с чем и связано уменьшение выброса последних в кровь [8]. Повышение уровня ПРЛ и СТГ на фоне сандиммунотерапии описано в литературе, но механизм подобного действия этих гормонов до конца не ясен [13]. Увеличение уровня СТГ при применении циклоспорина А у детей с трансплантацией почки отмечают многие авторы [14, 16, 19]. Параллельное нарастание СТГ, наряду с ПРЛ, возможно связано со стимуляцией тиреолиберина (ТРЛ), который регулирует секрецию обоих гормонов. По данным некоторых авторов, чувствительность организма к ТРЛ значительно повышается при почечной патологии [4]. Нужно отметить, что СТГ также позитивно влияет на секрецию тестостерона [9], что возможно объясняет увеличение его уровня в динамике лечения.

Гипофизарная стимуляция надпочечников при СКВ, по нашим данным, также снижена, о чем свидетельствует низкий уровень АКТГ у больных. Функция надпочечников, судя по уровню кортизола и андрогенов, при СКВ также подавлена. В то же время содержание как АКТГ, так и кортизола в процессе сандиммунотерапии не изменялось, что свидетельствует об отсутствии влияния препарата на секрецию данных гормонов.

Таким образом, дисбаланс в системе гипофиз—гонады, который наблюдается у больных женщин с СКВ, существенно меняется при лечении сандиммуном и характеризуется нормализацией эстрогено-андрогенового соотношения, а также повышением уровня ПРЛ и СТГ в крови. Вместе с тем сандиммун в процессе лечения не влияет на систему гипофиз—надпочечники больных с СКВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У женщин, больных с СКВ, наблюдается снижение уровня тестостерона и прогестерона крови, на фоне повышения уровня эстрадиола. Уровень гипофизарных гормонов при СКВ с люпус-нефритом: ФСГ, ЛГ — повышается, АКТГ — имеет тенденцию к снижению, СТГ и ПРЛ — не изменяется. Уровень кортизола в крови имел тенденцию к снижению.

2. При лечении сандиммуном в сочетании с минимальными дозами преднизолона, на фоне клинического улучшения самочувствия больных, наблюдается нормализация уровня ТТ, ЛГ, прогестерона, но повышаются ПРЛ и СТГ. Уровень АКТГ и кортизола в процессе лечения по указанной схеме не меняется.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: Факты и гипотезы // Проб. эндокринологии.—1997.—№ 1.—С. 3–9.
2. Алекберова З.С., Фоломеев М.Ю., Польшцев Ю.В. О роли эстрагено-андрогенового дисбаланса при ревматических заболеваниях // Тер. арх.—1990.—№ 5.—С. 17–21.
3. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей.—М., 1993.—С. 191, 344.
4. Бутрова С.А. Функциональные тесты, применяемые для диагностики гипоталамо-гипофизарной системы // Пробл. эндокринологии.—1990.—№ 6.—С. 48–51.
5. Есаян А.М. Волчаночный нефрит: современные подходы к терапии // Нефрология.—1997.—№ 3.—С. 18–26.
6. Козлов В.А., Журавкин И.И., Цырлова И.Г. Стволовая клетка и иммунный ответ.—Новосибирск, 1982.—С. 86–98.
7. Насонов Е.Л., Тареева И.Е. Перспективы применения циклоспорина А в ревматологии и нефрологии // Тер. арх.—1997.—№ 8.—С. 62–64.
8. Окорочков А.Н. Диагностика внутренних болезней: Руководство для врачей.—Т. 2.—Минск, 1998.—С. 503.
9. Олейник Н.В., Эпштейн С.В., Савран Е.В. Гиперпро-

лактинемия и гипотиреоз // Пробл. эндокринолог.—1990.— № 5.—С. 78–82.

10. Потемкин В.В. Эндокринология.— М.: Медицина, 1986.—С. 13–21.

11. Сандиммун. Индекс. Новартис фарма.—1998.— С. 112.

12. Сигидин Н.Г., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани.—М.: Медицина, 1994.— С. 234.

13. Hiestand P.C., Mekler P. Mechanism of action: Cyclosporin and prolactin-mediated control of immunity / «Cyclosporin», Basel et al., 1986.—P. 239–247.

14. Brodehi J., Offner G., Hoyer P.F. et. al. Cyclosporin in pediatric kidney transplantation and its effect on posttransplantation growth // Nephron.—1986.—Vol. 44.—P. 26–31.

15. Bruce I., Laskin C.A. Sex hormones in systemic lupus erythematosus: a controversy for modern times // J. Rheumatol.—1997.—Vol. 24, № 8.—P. 1639–1640.

16. Ellis D., Avner E.D., Rosenthal J.T. Renal function and somatic growth in pediatric cadaveric renal transplantation with cyclosporine prednisolone immunosuppression // Amer J. Dis.

Child.—1985.—Vol. 139.—P. 1161–1167.

17. Lahita R.G. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus // Current Opinion in Rheumatology.—1999.— Vol. 11.—№ 5.—P. 352–356.

18. Lahita R.G. Emerging concepts for sexual edilection in the disease systemic lupus erythematosus // Ann. N. Y. Acad. Sci.—1999.—Vol. 876.—P. 64–69.

19. Offner G., Hoyer P.F., Yuppner H. et al. Somatic growth after kidney transplantation beneficial effect of cyclosporine with conventional immunosuppression // Amer. J. Dis. Child.— 1987.—Vol. 141, № 5.—P. 541–556.

20. Ostensen M. Sex hormones and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus // Ann. N. Y. Acad. Sci.—1999.—Vol. 876.—P. 131–143.

21. Van Gerensven M., Bergjijk E.K., Baelde J.J. et al. Differential effect of sex hormones on autoantibody production and proteinuria in chronic graft-versus-host disease-induced experimental lupus nephritis // Clin. Experim. Immunol.—1997.— Vol. 107.—№ 2.—P. 254–260.

Поступила в редакцию 24.02.2000 г.