

ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОКРИННО-ІМУННИХ ВІДНОШЕНЬ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ

Львівський державний медичний університет ім. Данила галицького

ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОКРИННО-ІМУННИХ ВІДНОШЕНЬ У ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ – Проаналізовано рівень ендокринно-імунних взаємодій при розсіяному склерозі шляхом розрахунку відношення 17-кетогенних стероїдів до суми андростерону та етіохоланолону у 31 хворого залежно від статі пацієнтів, віку початку, тривалості, фази, ступеня важкості захворювання і т.п. Виявлене стійке підвищення вказаного параметра в досліджуваній групі, котре статистично-достовірно залежало від ступеня важкості, віку початку хвороби, а також наявності гормонотерапії глюкокортикоїдами у схемі лікування. Це є свідченням того, що на фоні зниженого вмісту метаболітів андростероїдогенезу у хворих з демієлінуючою патологією імунітетні властивості глюкокортикоїдів значно зростають, що сприяє зниженню клітинного імунітету.

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОКРИННО-ИМУННЫХ ОТНОШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ – Мы проанализировали уровень эндокринно-имунных отношений при рассеянном склерозе, рассчитав отношение 17-кетогенных стероидов к сумме андростерона и етиохоланолон в 31 больного в зависимости от пола пациента, возраста начала, фазы, уровня инвалидизации болезни и т.п. Было обнаружено устойчивое повышение данного параметра, которое статистически достоверно зависело от степени тяжести, возраста начала заболевания, а также наличия гормонотерапии глюкокортикоидами в схеме лечения. Это свидетельствует о том, что на фоне сниженного содержания метаболитов андростероидогенеза у больных демиелинизирующей патологией иммунодепрессивные возможности глюкокортикоидов значительно возрастают, что способствует снижению клеточного иммунитета.

FEATURES OF ENDOCRINE-IMMUNE INTERRELATIONS IN MULTIPLE SCLEROSIS – We have analyzed level of endocrine-immune interactions in multiple sclerosis, having calculated ratio between 17-ketogenic steroids and sum of androsterone and ethiocholanolone in 31 clinical cases depending on sex, age of beginning, phase, disability rate of the disease etc. Steady increase of this parameter was revealed, which reliably depended on disability rate, disease's age of beginning and presence of hormone therapy with glucocorticoids. Mentioned above testifies, that at time of diminished content of androsteroidogenesis's metabolites in demyelinating ailments immunodepressive features of glucocorticoids noticeably increase, contributing to diminishment of cellular immunity.

Ключові слова: розсіяний склероз, глюкокортикоїди, андрогени, міжгормональні відношення, ендокринно-імунні відношення, імунітет.

Ключевые слова: рассеяный склероз, глюкокортикоиды, андрогены, межгормональные отношения, эндокринно-иммунные отношения, иммунитет.

Key words: multiple sclerosis, glucocorticoids, androgens, interhormonal interrelations, endocrine-immune interrelations, immunity.

ВСТУП Згідно з сучасними поглядами на проблему розсіяного склерозу (РС), визначальну роль при даному захворюванні відіграє аутоімунний фактор. І хоча досі не визначено, чи аутоімунні реакції є первинними або вторинними на фоні РС, вважається доведеним, що вони беруть безпосередню участь у руйнуванні мієлінового шару та порушенні проведення нервових імпульсів [2-4, 9]. Патогенез РС винятково багатофакторний, але при всій своїй поліморфності процес демієлінізації характеризується розвитком запалення, спричиненого сенсibiliзованими до антигенів мозку імуніцитами, антитілами, цитокінами. Саме тому особливості функціонування імунітету, гемоенцефалітарного бар'єру, механізмів адгезії, центральної та периферійної толерантності на фоні генетичної схильності є ключовими для розвитку РС.

Однією із важливих ланок реалізації патологічних впливів у хворих з демієлінізуючими патологіями є система "гіпофіз-надниркові залози", котра опосередковує дію тривалих стресових реакцій. Відомо, що багато біоактивних сполук людського організму (рилізінг-фактори, естрогени, гормони щитовидної, надниркових залоз, гіпофіза) здатні до безпосередньої регуляції запальних реакцій аутоімунного генезу [12, 13]. Особлива роль серед них належить глюкокортикоїдним гормонам, котрі шляхом пригнічення продукування активаційних лімфокінів (особливо, інтерлейкіну-2) та зниження активності проліферації і диференціювання Т-лімфоцитів [17] здійснюють превентивну дію стосовно гіперактивації імунітету та аутоімунних процесів.

В літературі наявні повідомлення стосовно порушень глюкокортикоїдної функції кори надниркових залоз при РС [1, 8, 10, 14], однак практично відсутні дані, присвячені ролі андрогенів у регуляції активності глюкокортикоїдів та впливу міжгормональних відношень між даними групами гормонів на імуні-ендокринні аспекти демієлінізації. За винятком ситуативних досліджень [11], стан андростероїдогенезу при РС практично не вивчався, особливо у співставленні з рівнем продукції глюкокортикоїдів. В більшості робіт андрогенну функцію надниркових залоз оцінювали за екскрецією з сечею 17-кетостероїдів, сумарне визначення яких не дає чіткого уявлення про стан андростероїдогенезу. Робіт з вивчення фракційного складу 17-кетостероїдів дуже мало [3], а одержані результати не завжди співставлялися з рівнем продукування глюкокортикоїдів та стадією хвороби. Відомо, що рівень рецепторів на мембранах клітин мішеней залежить від концентрації стероїдних гормонів в плазмі, причому визначальним в цій залежності є не абсолютний вміст гормонів, а величина їх співвідношення [7]. Згідно з сучасними даними [6], андрогени та естрогени, які утворюються внаслідок їх ароматизації, регулюють рівень кортикостероїдзв'язуючого глобуліну крові, що вказує на їх участь в регуляції активності глюкокортикоїдів, а відношення глюкокортикоїдів до суми таких компонентів 17-кетостероїдів, як андростерон та етіохоланолон, грає роль в регуляції імунної реактивності [16]. Все вищевказане підтверджує важливість дослідження ендокринно-імунних взаємодій на фоні РС в контексті міжгормональних відношень глюкокортикоїдів та андрогенів. Отримані дані дозволять глибше зрозуміти міжсистемні нейро-імуні-ендокринні моменти демієлінізації та диференційованіше підійти до гормонотерапії глюкокортикоїдами у хворих на РС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Проведено обстеження 31 хворого на РС (з них чоловіків – 10 (32,3 %), жінок – 21 (67,7 %)), які перебували на лікуванні в неврологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні, та 30 здорових людей (з них чоловіків – 11 (36,7%), жінок – 19 (63,3%)). Вік пацієнтів коливався від 22 до 54

років. Діагноз РС ставили на підставі скарг хворого, анамнезу, фізикальних і лабораторно-інструментальних методів обстеження (оцінка стану очного дна, імунного статусу, комп'ютерна, інколи магнітно-резонансна томографія).

Легкий ступінь хвороби виявлено в 7 хворих (22,6 %), середній – в 11 (35,8 %), важкий – у 13 (41,6 %). Первинно-прогресуючий перебіг РС був наявний в 16 пацієнтів (51,6 %), вторинно-прогресуючий – у 4 (12,9 %), ремітуючий – в 11 (35,5 %). 16 пацієнтів (51,6 %) хворіли на РС до 5 років, 12 (38,7 %) – 6-15 років, 3 (9,7 %) – понад 15 років. У 3 хворих (9,7 %) захворювання почалося в юнацькому віці (до 19 років), у 12 (38,7 %) – в молодому (20-29 років), у 16 (51,6%) – в досередньому (30-44 роки). На момент обстеження у фазі загострення перебувало 25 хворих (80,6 %), зазнавали гормонотерапії глюкокортикоїдами 18 хворих (58,1 %).

Поряд із загальноклінічними застосовували спеціальні методи дослідження, зокрема, для оцінки андрогенної функції надниркових залоз визначали сумарні 17-кетостероїди (17-КС) в добовій сечі за допомогою реакції з метадинітробензолом [18], а для оцінки глюкокортикоїдної функції встановлювали рівень 17-кетогенних стероїдів (17-КГС) методом Y.K. Norymbersky [15] в модифікації Ю.В. Кулачковського і Б.С. Мар'єнка [5]. Фракційний склад 17-КС визначали методом тонкошарової хроматографії на силуфолі із подальшим кількісним вимірюванням гормонів методом денситометрії на денситометрі АФ-1. Оцінку ендокринно-імунної взаємодії здійснювали шляхом розрахунку дискримінантної функції Бальбука – обчисленням співвідношення між 17-КГС та сумою андростерону і етіохоланолону (17-КГС/(А+Е)). Результати досліджень піддавали опрацюванню варіаційно-статистичним методом Стюдента-Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ та їх ОБГОВОРЕННЯ При аналізі одержаних результатів виявлено:

1) статистично достовірне підвищення відношення 17-КГС/(А+Е) в групі хворих чоловіків та жінок, порівняно із одноіменними групами контролю (чол. – (15,95±1,21), $P < 0,05$, контроль – (3,31±0,3); жін. – (22,33±2,01), $P < 0,05$, контроль – (8,5±0,7)), причому це підвищення не залежало від тривалості, фази (загострення, ремісія) та типу перебігу (ремітуючого, первинно- та вторинно-прогресуючого) захворювання;

2) підвищення відношення 17-КГС/(А+Е) у хворих з молодим (чол. – (15,59±1,39), $P < 0,05$; жін. – (30,7±2,9, $P < 0,01$) та досереднім (чол. – (17,96±1,22), $P < 0,01$; жін. – (20,11±1,8), $P < 0,05$) віком початку, а також в пацієнтів з середнім (чол. – (21,46±1,71), $P < 0,01$; жін. – (29,9±1,95), $P < 0,01$) та важким (чол. – (15,64±1,21), $P < 0,01$; жін. – (22,55±1,98), $P < 0,05$) ступенем важкості хвороби;

3) підвищення відношення 17-КГС/(А+Е) у хворих, що зазнавали гормонотерапії (чол. – (16,06±1,31), $P < 0,05$; жін. – (30,8±2,71), $P < 0,01$), та пацієнтів чоловічої статі, які уникнули останньої (15,78±1,01, $P < 0,05$).

ВИСНОВКИ У пацієнтів з демієлінізуючою патологією в процесі розвитку хвороби виникало стійке підвищення відношення 17-КГС/(А+Е), котре чітко залежало від ступеня важкості, віку початку хвороби, а також наявності гормонотерапії глюкокортикоїдами в схемі лікування. Це є свідченням того, що на фоні зниженого вмісту метаболітів андростероїдогенезу у хворих на РС імунодепресивні

властивості глюкокортикоїдів значно зростають, що сприяє зниженню клітинного імунітету.

1. Абрамчик Г.В. К вопросу о глюкокортикоидной функции коры надпочечников у больных рассеяным склерозом // Доклады Академии наук БССР. – 1965. – Т.9, № 3. – С.205-207.
2. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз // Неврологический журнал. – 1997. – № 3. – С.4-12.
3. Гусев Е.И., Демина Т.Л., Бойко А.Н. Рассеянный склероз. – Москва, 1997. – 478 с.
4. Завалишин И.А. Современные представления об этиологии рассеянного склероза // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1990. – Т.90, № 2. - С.3-8.
5. Кулачковский Ю.В., Марьенко Б.С. Определение 17-кетогенных стероидов в моче // Проблемы эндокринологии и гормонотерапии. – 1964. – Т.10, № 1. – С.111-116.
6. Курабекова Р.М., Матарадзе Г.Д., Розен В.Б. Особенности программирующего действия андрогенов на формирование полового диморфизма уровня кортикостероидсвязывающего глобулина у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1991. – № 2. – С.186-188.
7. Содержание половых гормонов в плазме и их рецепторов в эндометрии женщин в нормальном менструальном цикле / М.С. Асрибекова, С.К. Курапова, Л.Е. Мурашко и др. // Проблемы эндокринологии. – 1986. – Т.32, № 6. – С.30-33.
8. Функциональное состояние коры надпочечников у больных рассеяным склерозом / А.Н. Иваноков, Е.Б. Боголюбова, Ф.Г. Дукарский и др. // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1983. – Т.83, №4. – С.543-548.
9. Ярош А.А. Этиология, патогенез, клиника и лечение рассеянного склероза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.13 / Київ. мед. ін-т. – К., 1992. – 43 с.
10. Batterworth F.M., Pistow G.E., Collarini E. Fluctuation of plasma cortisol levels in multiple sclerosis // Canadian Journal of Neurological Sciences. – 1979. – Vol.6, № 1. – P.59-63.
11. Etude des androgenes plasmatiques chez les femmes atteintes de maladies auto-immunes / M. Dougados, K. Nahoul, L. Benhamou et al. // Revue du Rhumatisme et des Maladies Osteo-Articulaires. – 1984. – Vol.51, № 3. – P.145-149.
12. Gulshan S., McCrudden AB., Stimson WH. Estrogen receptors in macrophages // Scandinavian Journal of Immunology. – 1990. – Vol.31. – P.691-697.
13. Marchetti B. The LHRH-astroglial network of signals as a model to study neuroimmune interactions: assessment of messenger systems and transduction

mechanisms at cellular and molecular levels // Neuroimmunomodulation. - 1996. – Vol.3. – P.1-27.

14. Multiple sclerosis is associated with alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis function / D. Michelson, L. Stone, E. Galliven et al. // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1994. – Vol.79, N.3. – P.848-853.

15. Norymbersky Y.K., Stubb R.D., West H.F. Assessment of adrenocortical activity by assay of 17-ketogenic steroid in urine // Lancet. – 1955. – Vol. 264, № 6774.– P.1276-1281.

16. Relation between plasma-cortisol, plasma-androgen sulfates and immunoresponse in women with cancer / W.D. McKay, M.H. Edwards, R.D. Bulbrook, D.Y. Wang // Lancet. – 1971. – Vol.2. – P.1001-1006.

17. Sex steroids, glucocorticoids, stress and autoimmunity / F. Homo-Delarche, F. Fitzpatrick, N. Christeff et al. // Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. – 1992. – Vol.40. – P.619-637.

18. Zimmerman W. Zur Methodik der Bestimmung der 17-ketosteroide // Zeitschrift für Vitamin-, Hormon- und Fermentforschung. – 1951. – Bd.4, № 5. – S.436-466.