

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ
СО СКЛЕРОДЕРМИЕЙ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННОЙ ФОРМЫ

А.С. ДВОРНИКОВ

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Аннотация. Целью исследования было изучение нейроэндокринного статуса у пациентов со склеродермией, ассоциированной со злокачественными новообразованиями. Обследовано 334 больных склеродермией, 41 из которых имели онкологическую патологию (опухоль-ассоциированная форма). Контрольную группу составили 40 здоровых лиц. Установлено, что у больных склеродермией, ассоциированной со злокачественными новообразованиями внутренних органов и вульварной неоплазией, наблюдается угнетение функции нейроэндокринной системы, что выражается снижением уровня адренокортикотропного гормона, кортизола, а также β -эндорфина в крови больных. Реакция организма на злокачественное заболевание у больных склеродермией, в отличие от склеродермии, не ассоциированной с опухолевым процессом, выражается в более значительном угнетении активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса и адаптивных процессов, что свидетельствует о перестройке нейроэндокринной системы при патологии соединительной ткани, особенно в условиях сочетания с неопластическим процессом. Полученные результаты исследования свидетельствуют о перестройке нейроэндокринной системы в условиях патологии соединительной ткани от защитно-приспособительных реакций организма при локализованной склеродермии до срыва системного адаптационного механизма при диффузном процессе, особенно – в условиях сочетания патологии соединительной ткани с неопластическими процессами / онкологией внутренних органов.

Ключевые слова: склеродермия, опухоль, адренокортикотропный гормон, кортизол, β -эндорфин.

NEUROENDOCRINE CHANGES IN PATIENTS WITH SCLERODERMA-ASSOCIATED
FORM TUMOR

A.S.DVORNIKOV

Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Russia, Moscow, Ostrovitianov str. 1,

Abstract. Studying of the neuroendocrine status at patients with a sklerodermya associated with malignant new growths was a research objective. 334 patients with a sklerodermya are surveyed, 41 from which had oncological pathology (a tumor - the associated form). The control group was made by 40 healthy faces. It is established that at patients with a sklerodermya associated with malignant new growths of an internal and a vulvarny neoplasia, oppression of function of neuroendocrine system that is expressed by decrease in level of an adrenokortikotropny hormone, a cortisol, and also β -endorphine in blood of patients is observed. Reaction of an organism to a malignant disease at patients with a sklerodermya, unlike the sklerodermya which hasn't been associated with tumoral process, is expressed in more considerable oppression of activity hypothalamo- hypophysial adrenal gland a complex and adoptive processes that testifies to reorganization of neuroendocrine system at pathology of connecting fabric, especially in the conditions of a combination to neoplastic process.

Key words: Sklerodermya, tumor, adrenokortikotropny hormone, cortisol, β -endorphine.

Во всём мире, в том числе и в России, в последние годы отмечается увеличение распространенности *диффузных болезней соединительной ткани* (ДБСТ). Эти болезни приводят к инвалидизации, к физической, психической и социальной дезадаптации и, более того, к уменьшению продолжительности жизни пациентов [3, 6].

Диффузные болезни соединительной ткани представляют собой группу клинических расстройств, которые имеют ведущий аутоиммунный патогенез, в основе которого лежат аутоиммунные реакции и производство патогенных аутоантител [9, 11]. Большинство публикаций постулирует отсутствие моноэтиологического фактора, отсюда этиология ДБСТ объявляется неизвестной. К особенностям ДБСТ относят мультифакторный тип предрасположения с определенной ролью иммуногенетических факторов, определяющих тенденцию к возникновению аутоиммунных и иммунокомплексных процессов [4, 8, 10, 12]. Наше внимание привлекла соединительная ткань, т.к. она рассматривается как функционально-структурная субстанция, связующая клетки всех органов в целостный организм, а метаболические и морфогенетические особенности соединительной ткани отражаются в её местном влиянии на трофику клеток / органов [1, 7]. Соединительная ткань, универсально представленная во всех органах, структурно, метаболически и коммуникативно соединяет в одно целое их клеточные элементы, продукты жизнедеятельности, сосуды и нервы [5]. А склеродер-

мия является яркой нозологической формой и уникальной природной моделью локального и генерализованного фиброза, относящаяся к так называемым «эволютивным коллагенозам» [2].

Ассоциация между риском развития неопластических процессов и диффузными болезнями соединительной ткани является объектом исследования в течение последних десятилетий. Распознавание и оценка подобных состояний встречают определенные трудности, связанные с различной степенью выраженности симптомов «первой» и «второй» болезни, клинической гетерогенностью, а также с недостаточной изученностью всего процесса становления заболеваний. Несмотря на значительный фонд специальной литературы, посвященной проблеме соотношений «склеродермия – опухоль», непримиримая дискуссия сторонников и противников признания паранеопластической формы склеродермии сохраняется до сих пор. Изучение варибельных дерматологических клинических проявлений склеродермии в контексте злокачественных новообразований может иметь особое значение для более полного понимания патогенеза этого заболевания.

На сегодняшний день следует признать то, что единого междисциплинарного подхода к пациентам со склеродермией опухоль-ассоциированной формой нет. Поэтому исследования, направленные на концептуальное решение этой проблемы, в том числе оптимизацию существующих патогенетических теорий, разработку новых комплексных методов диагностики, обобщение в сравнительном аспекте имеющегося опыта и выбор согласованных подходов к таким проблемным пациентам, являются весьма актуальными.

Цель исследования – изучение состояния эндокринного статуса, в частности уровня *адренокортикотропного гормона* (АКТГ), кортизола и эндорфина в сыворотке крови у больных склеродермией различных форм – локализованной и системной в зависимости от наличия или отсутствия онкологического процесса у пациентов.

Материалы и методы исследования. Лабораторные исследования проводили 334 пациентам со склеродермией различных форм, которые путем случайной выборки распределялись по группам, сопоставимым по основным клиническим и прогностическим признакам. Для оценки лабораторных данных пациенты, находившиеся под нашим наблюдением, были разделены на 6 сопоставимых между собой групп. При подборе контингента учитывали длительность заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, пол, возраст. Количество пациентов в группах можно считать репрезентативным. Распределение больных по группам лабораторного исследования представлено на рис.

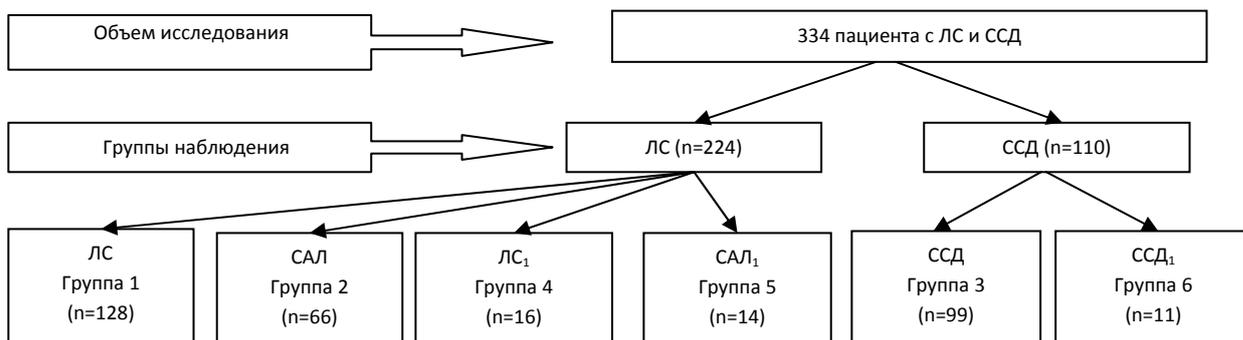


Рис. Распределение больных по группам (лабораторное исследование)

Концентрацию АКТГ в плазме крови, кортизола в сыворотке крови определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе Immulite 2000 с использованием реагентов производства компании Siemens (Германия). Концентрацию β-эндорфина в сыворотке крови исследовали иммуноферментным методом ИФА ELISA на плащечном ридере Униплан компании Пикон (Россия) с использованием реактивов компании Peninsula Laboratories (США).

Результаты и их обсуждение. В механизмах развития ДБСТ, включая склеродермию, принимают участие неспецифические процессы, связанные с деятельностью ЦНС, вегетативной нервной и эндокринной систем, которые осуществляют совместную регуляторную деятельность. Одним из важнейших патофизиологических звеньев, реализующих влияние стресс-факторов на течение заболевания, согласно концепции общего адаптационного синдрома Г. Селье, является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, обеспечивающая передачу регулирующих воздействий от ЦНС к иммунной, эндокринной и другим функциональным системам организма.

В таблице представлена динамика изучаемых характеристик нейроэндокринного статуса у больных склеродермией в сравнении со здоровыми людьми.

Результаты исследования свидетельствуют о статистически значимой разнице реакций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на наличие локализованной (ЛС, САЛ) и системной (ССД) форм заболевания. Так, из таблицы следует, что уровень плазменного АКТГ у больных ЛС в период обострения заболевания превышает значение АКТГ у здоровых лиц на 27,4% (повышение с $30,76 \pm 1,38$ до $39,19 \pm 1,44$

нг/мл) ($p < 0,05$), а уровень кортизола – выше на 33,2% (повышение с $23,84 \pm 0,36$ до $31,75 \pm 0,22$ мкг/мл) по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$).

Таблица

Показатели нейроэндокринной системы у больных локализованной и системной склеродермией без онкологического процесса и на фоне онкологических процессов и у здоровых лиц (M±m)

Показатель / Группы	АКТГ, нг/мл	Кортизол, мкг/мл	Эндорфин, мкг/мл
Здоровые лица (n=40)	30,76±1,38	23,84±0,36	7,82±0,23
ЛС (группа 1)	39,19±1,44•	31,75±0,22•	5,39±0,26•
САЛ (группа 2)	37,8±1,37•	29,61±0,20•	5,72±0,31•
ССД (группа 3)	22,88±2,01•*	15,37±0,51•*	3,71±0,14•*
ЛС ₁ (группа 4)	14,32±1,10•*#	8,12±0,36•*#	2,18±0,15•*#
САЛ ₁ (группа 5)	15,83±1,15•*#	7,74±0,28•*#	2,21±0,32•*#
ССД ₁ (группа 6)	13,54±1,37•*#	6,18±0,24•*#	1,88±0,14•*#

Примечание: • – $p < 0,05$ – достоверность различий от здоровых лиц; * – $p < 0,05$ – достоверность отличий от ЛС; # – $p < 0,05$ – достоверность отличий от ССД

Уровень плазменного АКТГ у больных САЛ в период обострения заболевания превышает значение АКТГ у здоровых лиц на 22,9% (повышение с $30,76 \pm 1,38$ до $37,8 \pm 1,37$ нг/мл) ($p < 0,05$), а уровень кортизола – выше на 24,2% (повышение с $23,84 \pm 0,36$ до $29,61 \pm 0,2$ мкг/мл) по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$) (табл.).

Такая стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях обострения заболевания при локализованной форме склеродермии рассматривается нами как естественная защитно-приспособительная реакция организма, направленная на ослабление развивающегося воспалительного процесса в кожном покрове.

Переход заболевания в распространенный диффузный процесс – ССД сопряжен со срывом защитно-приспособительных механизмов и адаптации организма в целом, что сопровождается угнетением выработки адаптивных гормонов и снижением их концентрации в плазме крови. Это видно из таблицы: у больных ССД уровень плазменного АКТГ падает на 25,6% (с $30,76 \pm 1,38$ до $22,88 \pm 2,01$ нг/мл), а уровень кортизола – на 35,5% (с $23,84 \pm 0,36$ до $15,37 \pm 0,51$ мкг/мл) относительно здоровых лиц ($p < 0,05$ для обоих показателей).

Полученные нами в процессе исследования данные показывают, что наличие онкологического процесса у больных склеродермией независимо от её формы (локализованной или системной) существенно изменяет эндокринное состояние пациентов. При этом обращает на себя внимание однонаправленное и равное истощение гормонального адаптивного фона у больных как локализованной, так и системной склеродермией. Так, при локализованной склеродермии у больных группы 4 (ЛС₁) содержание АКТГ в плазме крови уменьшается на 53,4% (с $30,76 \pm 1,38$ до $14,32 \pm 1,10$ нг/мл), а кортизола на – 65,9% (с $23,84 \pm 0,36$ до $8,12 \pm 0,36$ мкг/мл), в группе 5 (САЛ₁) – уровень плазменного АКТГ снижается на 48,5% (с $30,76 \pm 1,38$ до $15,83 \pm 1,15$ нг/мл), а концентрация кортизола – на 67,5% (с $23,84 \pm 0,36$ до $7,74 \pm 0,28$ мкг/мл) по сравнению с здоровыми лицами ($p < 0,05$ для всех показателей).

У больных группы 6 с системной склеродермией и в сочетании с онкологией внутренних органов (ССД₁) концентрация АКТГ в плазме крови снижается на 56,0% (с $30,76 \pm 1,38$ до $13,54 \pm 1,37$ нг/мл), а содержание кортизола на – 74,1% (с $23,84 \pm 0,36$ до $6,18 \pm 0,24$ мкг/мл) относительно здоровых лиц ($p < 0,05$ для обоих показателей). При этом статистически значимых различий в уровне АКТГ и кортизола в крови у больных всех обследованных групп (4, 5, 6) не обнаружено ($p > 0,05$ для всех показателей).

Таким образом, реакция организма на паранеопластический процесс или злокачественное новообразование внутренних органов у больных склеродермией, независимо от её формы – локализованной или диффузной, одинакова: выраженное угнетение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой комплекса. В настоящее время общеизвестны гуморальные факторы, осуществляющие взаимосвязь эндокринной и иммунной систем – это опиоидные пептиды мозга. Они представляют собой биологически активные вещества белковой природы, участвующие в нейромедиаторных и модуляторных процессах мозга. Совокупность эндогенных опиоидных пептидов формирует своеобразную эндогенную опиоидную систему, главной функцией которой является анальгетическая способность. Эндорфины контролируют аффектные состояния, возникающие в ответ на внешние и внутренние раздражители. Важнейшей функцией пептидов является влияние их на активность регуляторных систем и процессов в физиологических условиях, Они меняют параметры метаболизма, энергетический баланс клеток, активность высшей нервной, иммунной, эндокринной систем, дыхательного центра, сердечно-сосудистой системы. Энкефалины и эндорфины защищают гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему от истощения, что приводит к предотвращению

повреждающих последствий стресса. Механизм действия всех внутримозговых пептидов принципиально одинаков – это преимущественное участие в синаптической передаче. Широкий диапазон действий опиоидных нейропептидов связан, прежде всего, с их влиянием на универсальные клеточные механизмы: цАМФ и транспорт ионов кальция. Снижение внутриклеточного содержания цАМФ под влиянием нейропептидов объясняет тормозное действие опиоидных пептидов на физиологические процессы. Вероятным механизмом стрессовых влияний на состояние кожного покрова обеспечивается участием нейропептидов и их рецепторов в передаче импульсов между ЦНС, клетками кожи и иммунной системой. Вышеизложенное свидетельствует о значимости и целесообразности изучения функционального состояния опиоидной системы, в частности β-эндорфина – важнейшего эндогенного опиоида, синтезируемого в гипофизе и секретируемого потом в кровь, для установления его роли в патогенезе склеродермии.

В таблице представлена динамика уровня β-эндорфина в плазме крови больных склеродермией в сравнении с группой здоровых лиц. Представленный материал указывает на статистически достоверное снижение плазменной концентрации β-эндорфина у больных при локализованной и системной склеродермии. У больных группы 1 (ЛС) содержание β-эндорфина уменьшается на 31,1% (с 7,82±0,23 до 5,39±0,26 мкг/мл), группы 2 (САЛ) на 26,9% (с 7,82±0,23 до 5,72±0,31 мкг/мл), а в группе 3 (ССД) – на 52,6% (с 7,82±0,23 до 3,71±0,14 мкг/мл) по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$ для обоих показателей). Сравнительный анализ содержания β-эндорфина в плазме крови больных групп 1, 2 и 3 (ЛС, САЛ и ССД) показывает статистически достоверное различие между ними ($p < 0,05$), указывает на более выраженное снижение концентрации β-эндорфина в крови у больных диффузной формой заболевания. Дефицит опиоидного нейропептида – β-эндорфина в крови у больных локализованной и особенно системной склеродермией свидетельствует об угнетении адаптивных процессов в организме этой категории больных. При исследовании концентрации β-эндорфина в плазме крови больных с клиническими признаками вульварной неоплазии (группа 5 – САЛ₁) и онкологии внутренних органов (группа 4 – ЛС₁, группа 6 – ССД₁) установлено следующее: у пациентов с сочетанной патологией (склеродермия и онкология) имеет место более значимое снижение уровня плазменного β-эндорфина, статистически достоверно отличающееся от аналогичного параметра в группах больных локализованной и системной склеродермией ($p < 0,05$ для обеих групп). Например, в группе 4 (ЛС₁) содержание β-эндорфина в крови уменьшается на 72,1% (с 7,82±0,23 до 2,18±0,15 мкг/мл), в группе 5 (САЛ₁) опиоидный нейропептид снижается практически на такую же величину – на 71,7% (с 7,82±0,23 до 2,21±0,32 мкг/мл) и в группе 6 (ССД₁) – на 76,0% (с 7,82±0,23 до 1,88±0,14 мкг/мл) по сравнению с нормой ($p < 0,05$ для всех показателей).

Выводы:

1. Вышеизложенные результаты исследования свидетельствуют о перестройке нейроэндокринной системы в условиях патологии соединительной ткани от защитно-приспособительных реакций организма при локализованной склеродермии до срыва системного адаптационного механизма при диффузном процессе, особенно – в условиях сочетания патологии соединительной ткани с неопластическими процессами / онкологией внутренних органов.

2. Приведенные факты указывают на то, что в условиях онкологического процесса у больных склеродермией разной формы (локализованной или диффузной) наблюдается более выраженное снижение уровня β-эндорфина в крови, по сравнению с больными в группах 1 (ЛС), 2 (САЛ) и 3 (ССД).

Литература

1. *Богомолец, А.А.* Введение в учение о конституциях и диатезах / А.А. Богомолец.– М.: Медицинская книга, 1926.– 172 с.
2. *Гусева, Н.Г.* Системная склеродермия: клиника, диагностика, лечение / Н.Г. Гусева // Российский журнал кожных и венерических болезней.– 2002.– № 4.– С. 5–15.
3. Диффузные болезни соединительной ткани : рук-во для врачей / И.Б. Беляева [и др.]; под ред. В.И. Мазурова.– М.: Медицинская книга, 2011.– 248 с.
4. Малахов, А.Б. Системная склеродермия: современные аспекты проблемы / А.Б. Малахов // *Consilium medicum*.– 2006.– № 2.– С. 62–68.
5. *Муджилова, О.М.* Соединительная ткань, соматотип и щитовидная железа / О.М. Муджилова, Ю.Н. Строев, Л.П. Чурилов // Вестник Санкт-Петербургского университета.– 2009.– Т. 11.– №2.– С. 35–47.
6. *Окорочков, А.Н.* Диагностика внутренних органов. Т. 2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний / А.Н. Окорочков.– М.: Медицинская литература.– 2010.– С. 51–101.
7. *Шаде, Г.* О клиническом значении соединительной ткани. Новое в медицине / Г. Шаде.– М.: Медицинская книга, 1923.
8. *Cheah Nellie, L.C.* Radiation-induced morphea of the breast: a case report / L.C. Cheah Nellie // *J. of Medical Case Reports*.– 2008.– №2.– P. 1752–1947.
9. *Gaffney, P.M.* Genome screening in human systemic lupus erythematosus: results from a second Minnesota cohort and combined analyses of 187 sib-pair families / P.M. Gaffney // *Am. J. Hum. Genet.*– 2000.– Vol. 66.–

P. 547–556.

10. *Granel, B.* Genetic susceptibility to systemic sclerosis from clinical aspect to genetic factor analyses / B. Granel // *Eur. J. Intern. Med.*– 2009.– Vol. 20.– P. 242–252.

11. *Gray-McGuire, C.* Genome scan of human systemic lupus erythematosus by regression modeling: evidence of linkage and epistasis at 4p16–15.2 / C. McGuire-Gray // *Am. J. Hum. Genet.*– 2000.– Vol. 67.– P. 1460–1469.

12. *Werth, V.P.* Cutaneous Lupus: insights into pathogenesis and disease classification / V.P. Werth // *Bull. NYU Hosp. Jt. Dis.*– 2007.– Vol. 65.– P. 200–204.