

ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ В ОСТРОЙ ФАЗЕ ПОСЛЕ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

С.Н. Фогт¹, Н.В. Ворохобина¹, С.В. Гаврилин², Л.И. Великанова¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

FEATURES OF ADRENAL CORTICAL STEROIDOGENESIS IN ACUTE PHASE AFTER TRAUMATIC BRAIN INJURY

S.N. Fogt¹, N.V. Vorokhobina¹, S.V. Gavrilin², L.I. Velikanova¹

¹ North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² Military medical academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2011

В последние годы существенно увеличился интерес к эндокринным расстройствам после черепно-мозговой травмы. Одним из таких расстройств является недостаточность коры надпочечников. Многие исследователи обращают внимание на то, что при этом состоянии снижаются выживаемость и качество жизни пациентов. В настоящей статье приводятся результаты исследования особенностей стероидогенеза коры надпочечников с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Ключевые слова: недостаточность коры надпочечников, черепно-мозговая травма, 11 β -гидроксилаза, 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа.

In recent years scientific interest in endocrine disorders after traumatic brain injury has significantly increased. One of these disorders is adrenal insufficiency. Many researchers pay attention to the fact that this disorder reduces survival and quality of life of patients. In this article we present the results of our study dedicated to features of adrenal steroidogenesis, that were observed in patients with the help of high-effective liquid chromatography.

Key words: adrenal insufficiency, traumatic brain injury, 11 β -hydroxylase, 11 β -hydroxysteroiddehydrogenase.

Введение

В России травматические повреждения головного мозга ежегодно происходят более чем у 1,2 млн человек. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) является ведущей причиной смерти у лиц моложе 35 лет. В последние годы в мировой литературе появляется все больше публикаций, посвященных эндокринным расстройствам после ЧМТ, так как было выявлено, что последние оказывают существенное влияние на выживаемость и качество жизни пациентов [1, 2]. Одним из угрожающих жизни состояний после ЧМТ является недостаточность коры надпочечников [3]. Точные механизмы ее развития, а также необходимость коррекции гипокортизолизма в настоящее время представляются неясными.

Цель исследования – изучить особенности стероидогенеза коры надпочечников в острой фазе после тяжелой черепно-мозговой травмы.

Материалы и методы

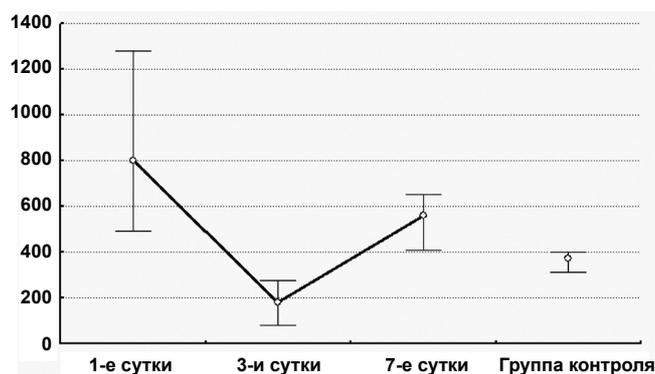
Нами было проведено исследование, в которое было включено 35 пациентов (26 мужчин и 9 женщин), доставленных в отделение реанимации в связи с тяжелой закрытой сочетанной ЧМТ. Средний возраст пострадавших составил 28,7 \pm 3,2 года. Синтетические аналоги глюкокортикоидов в лечении не использовались. Забор крови производился в 09:00 и 21:00 на 1-е, 3-и и 7-е сутки нахождения больного в стационаре. Исследовались уровни в крови кортизола, адренкортикотропного гормона (АКТГ). Анализ крови на кортизол осуществлялся иммуноферментным методом, АКТГ – радиоиммунологическим. Также проводилось исследование стероидного профиля методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с измерением уровней кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дегидрокортикостерона (A), 11-дезоксикортикостерона (DOC) и 11-дезоксикортизола (S).

Контрольную группу составили 20 здоровых человек, средний возраст которых составил $32,1 \pm 5,3$ года.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программного пакета Statistica 8.0. Гипотеза нормальности распределения показателей, проведенная с помощью критерия Колмогорова – Смирнова, была отвергнута, поэтому для анализа данных использовались непараметрические методы (критерий Манна – Уитни и критерий Вилкоксона для парных показателей), а количественные показатели в статье представлены в виде Me (LQ–UQ), где Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Уровень кортизола в крови пациентов на 1-е сутки после ЧМТ составил 801 (494–1281) нмоль/л, что было выше, чем в группе контроля (373 [312–399] нмоль/л). На 3-и сутки нахождения пациентов с ЧМТ в стационаре наблюдалось снижение содержания кортизола в крови до 181 (80–276) нмоль/л, что оказалось ниже аналогичного показателя у здоровых людей. На 7-е сутки у пациентов с ЧМТ происходило восстановление уровня гормона в крови, который составил 559 (410–654) нмоль/л, различия по сравнению с группой контроля не были статистически значимыми. Динамика уровня кортизола в исследуемой группе пациентов представлена на рисунке.



Уровень кортизола в группе контроля и у пациентов с черепно-мозговой травмой на разных этапах наблюдения

Уровень АКТГ в крови у пациентов на 1-е сутки после получения ЧМТ составил 10,6 (5,7–37) пг/мл, на 3-и сутки – 11,6 (4,4–15,8) пг/мл, а на 7-е – 20,7 (11,1–33,8) пг/мл. В группе контроля этот показатель оказался равным 31,0 (19,0–39,5) пг/мл. Статистически значимые различия уровней АКТГ у пациентов с ЧМТ при сравнении с группой контроля были обнаружены на 1-е и 3-и сутки.

При анализе данных ВЭЖХ кортикостероидов крови у пациентов с ЧМТ были получены следующие данные. Уровень кортизола на 1-е сутки после ЧМТ был выше, чем в группе контроля. Содержание кортизола в крови у исследуемых пациентов в 1-й день госпитализации было ниже, чем у здоровых людей. Уровни 11-дезоксикортикостерона у больных с ЧМТ на 1-е, 3-и и 7-е сутки после травмы были ниже, чем аналогичный показатель в контрольной группе. Содержание 11-дезоксикортизола в крови у пациентов на 1-е сутки после ЧМТ было ниже, а на 7-е сутки – выше, чем у здоровых людей.

Нами также рассчитывался индекс кортизол/кортизон, этот показатель оставался более высоким во всех точках наблюдения (на 1-е сутки после ЧМТ – 7,52 [6,54–11,06], на 3-и – 6,34 [3,85–8,75], на 7-е – 9,03 [5,24–9,74]) в сравнении с группой контроля (3,05 [2,72–3,73]).

Количественные показатели, полученные с помощью метода ВЭЖХ представлены в таблице.

У 6 из 35 пациентов с ЧМТ на третьи сутки отмечались низкие уровни кортизола (менее 88 нмоль/л), которые позволяли установить диагноз недостаточности коры надпочечников [5]. Во всех случаях гипокортизолизм был ассоциирован с содержанием АКТГ в крови ниже референтных значений.

Наше исследование показывает значительную распространенность среди лиц, пострадавших от ЧМТ, недостаточности коры надпочечников. Специфическая динамика изменения уровня кортизола, выявленная нами у пациентов, показывает целесообразность измерения содержания гормона в крови на 3-и сутки после получения ЧМТ, это согласуется с данными литературы [2].

На основании данных ВЭЖХ нами были обнаружены дополнительные особенности стероидогенеза в коре надпочечников после травмы. Они могут свидетельствовать о патогенетической значимости одного из ферментов, участвующего в синтезе глюко- и минералокор-

тикоилов, – 11 β -гидроксилазы (СУР11В). Выделяют 2 изоформы этого фермента: СУР11В1 и СУР11В2. Первая осуществляет превращение 11-дезоксикортизола в кортизол, а вторая – дезоксикортикостерона в кортикостерон, являющийся предшественником альдостерона. Главным стимулятором функции СУР11В1 является АКТГ. Основным регулятором СУР11В2 – ангиотензин II, однако активность этого фермента может в некоторой степени стимулироваться АКТГ [4].

Выявленные нами особенности стероидогенеза в надпочечниках в острый период после ЧМТ включают снижение уровня субстрата СУР11В2 (дезоксикортикостерона) на фоне нормального содержания в крови продукта этого фермента (кортикостерона). С учетом того, что уровни АКТГ в крови пациентов изменялись, обнаруженная динамика гормональных показателей свидетельствует об отсутствии значимого влияния АКТГ в регуляции СУР11В2 в острой фазе после ЧМТ.

Содержание кортикостероидов в сыворотке крови пациентов после ЧМТ и в контрольной группе, нмоль/л

Показатель	Контрольная группа	1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Кортизол	65,1 (50,9–72,9)	102,0 (87,9–129,3)	41,1 (27,3–85,2)	113,3 (53,9–144,1)
Кортизон	18,7 (15,4–22,4)	12,3 (8,1–17,6)	12,1 (3,1–22,2)	13,1 (11,9–20,2)
Кортикостерон	2,65 (2,1–3,6)	3,0 (1,3–7,5)	2,35 (1,3–5,7)	6,4 (1,3–9,2)
11-дезоксикортикостерон	3,4 (3,0–3,5)	0,5 (0,0–3,2)	1,35 (0,0–2,1)	1,1 (0,0–2,8)
11-дезоксикортизол	1,65 (1,0–2,3)	0,4 (0,2–2,0)	1,35 (0,1–2,8)	4,3 (0,4–23)

На 1-е сутки после ЧМТ наблюдалось снижение уровня субстрата СУР11В1 (11-дезоксикортизола) и повышение содержания в крови продукта фермента (кортизола). Несмотря на то, что уровень АКТГ в 1-е сутки после травмы был ниже, чем в контрольной группе, имела место повышенная активность СУР11В1. Это может свидетельствовать о том, что стимуляция фермента в условиях ЧМТ может осуществляться АКТГ-независимыми механизмами.

На 3-и сутки после ЧМТ нами было выявлено уменьшение содержания в крови продукта СУР11В1 (кортизола) на фоне нормализации уровня субстрата этого фермента (11-дезоксикортизола). Такая динамика концентрации гормонов в крови может говорить об участии СУР11В1 в патогенезе надпочечниковой недостаточности после ЧМТ.

В литературе встречаются описания случаев гиперкортизолизма на фоне сниженных уровней АКТГ при ЧМТ [6], однако агент, вызывающий этот эффект, остается неизвест-

ным. Отчасти несоответствие уровней АКТГ и кортизола можно объяснить изменениями на уровне тканей. Известно, что при остром заболевании увеличивается активность 11 β -гидроксиesteroиддегидрогеназы 1-го типа, катализирующей превращение кортизона в кортизол [7]. Вероятно, подобный эффект имел место и в нашем исследовании: на 1-е сутки после ЧМТ на фоне низкого содержания АКТГ в крови пациентов мы обнаружили высокий уровень кортизола и низкий уровень кортизона.

Выводы

Ввиду того, что в нашем исследовании минимальные значения концентрации АКТГ в крови достигались на 3-и сутки и наблюдалась ассоциация случаев надпочечниковой недостаточности с низкими уровнями гормона, можно предполагать, что посттравматический гипокортизолизм определяется кортикотропной функцией диэнцефало-гипофизарной системы, то есть нарушение функции надпочечников является вторичным.

Литература

1. *Bondanelli, M.* Hypopituitarism after traumatic brain injury / M. Bondanelli [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2005. – Vol. 152. – P. 679–691.
2. *Schneider, H.J.* Hypothalamopituitary Dysfunction Following Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / H.J. Schneider [et al.] // JAMA. – 2007. – Vol. 298. – №12. – P. 1429–1438.
3. *Bernard, F.* Incidence of adrenal insufficiency after severe traumatic brain injury varies according to definition used: clinical implications / F. Bernard [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2006 Jan. – Vol. 96. – № 1. – P. 72–76.
4. *Sewer, M.B.* ACTH modulation of transcription factors responsible for steroid hydroxylase gene expression in the adrenal cortex / M.B. Sewer, M.R. Waterman // Microscopy Research and Technique. – 2003. – Vol. 61, Issue 3. – P. 300–307.
5. *Rothman, M.S.* The Neuroendocrine Effects of Traumatic Brain Injury / M.S. Rothman [et al.] // Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. – 2007. – Vol. 19. – P. 363–372.
6. *Vermes, I.* Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone / I. Vermes [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1995. – Vol. 80. – P. 1238–1242.
7. *Bornstein, S.R.* Adrenocorticotropin (ACTH)- and Non-ACTH-Mediated Regulation of the Adrenal Cortex: Neural and Immune Inputs / S.R. Bornstein, G.P. Chrousos // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 1729–1736.

С.Н. Фогт

тел.: +7-951-670-52-52

e-mail: s_fogt@mail.ru