
Часть V

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ
И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

СОДЕРЖАНИЕ КОРТИКОСТЕРОИДОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И ИХ СУТОЧНАЯ ДИНАМИКА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ДИАГНОЗОМ "ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫЕ ОПУХОЛИ НАДПОЧЕЧНИКОВ"

*Н.П. Гончаров, Г.В. Каця, Г.С. Колесникова, Т.Н. Тодуа, Т.М. Атаманова,
В.Г. Мамаева, С.Ю. Серпуховитин, М.И. Бронштейн*
Эндокринологический научный центр РАМН, Москва

За последние годы резко возрос интерес к проблеме так называемых гормонально-неактивных опухолей надпочечников (ГНО), которые выявляются случайно, при компьютерной томографии и ультразвуковом исследовании органов брюшной полости по показаниям, не связанных с патологией надпочечных желез. Наличие "немых" опухолевых масс у указанной группы пациентов регистрируется в 0,6-10% случаев [3,5,6,12].

Несмотря на отсутствие у большинства пациентов клинических симптомов, связанных с гиперсекрецией кортикостероидов, более чем в 2/3 случаев у них выявляются различные, как правило, нерезко выраженные отклонения в функциональной активности надпочечных желез, а в более чем в 10% случаев регистрируется преклинический синдром Кушинга [2,8].

У 42% обследованных пациентов с ГНО при доброкачественном процессе регистрировался пониженный уровень дегидроэпиандростерон-сульфата, в то время как при карциноме коры надпочечников содержание гормона в крови резко повышено [9]. У пациентов с ГНО обнаружена также усиленная секреция 17-оксипрогестерона в ответ на введение АКТГ [2,5,11]. ГНО чаще выявляется у больных, страдающих врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН) [7].

Имеющиеся немногочисленные данные позволяют предполагать, что ГНО оказывают влияние на эндокринную функцию надпочечных желез и, возможно, в первую очередь это отражается на уровне предшественников стероидогенеза, поскольку ткань ГНО содержит необходимый набор ферментных систем для биосинтеза стероидов [10]. Поэтому поиск диагностических и прогностических маркеров как объективных биохимических критериев малигнизации ГНО является одной из важнейших задач исследователей. Это могло бы облегчить принятие правильного решения для хирургического удаления опухолей.

В данной работе представлены результаты детального исследования базального уровня и суточной динамики кортикостероидов и их предшественников у 24 пациентов с первичным диагнозом ГНО. Также проанализировано значение $\Delta 4$ - и $\Delta 5$ -путей синтеза стероидов. Последний, как известно, является определяющим у человека, и его состояние у больных с ГНО до настоящего времени практически не раскрыто.

Обследовано 19 женщин и 5 мужчин с предварительным диагнозом "гормонально-неактивные опухоли надпочечников". Средний возраст пациентов $59 \pm 1,4$ года. Диагноз на момент обследования осно-

вывался на наличии опухолевых масс, выявленных с помощью методов компьютерной томографии (38%), ультразвукового обследования (20%) и обоих методов (42%) в сочетании с отсутствием клинической симптоматики, характерной для гиперсекреции глюко-, минералокортикоидов и андрогенов.

Из 24 обследованных пациентов у 14 наблюдалось стойкое повышение артериального давления, в ряде случаев – кризового характера. У 4 из них повышение давления сочеталось с почечной патологией, у 2 – с патологией желудочно-кишечного тракта, у одного – с ИБС и еще у одного – с узелковым зобом III степени, у 2 оно развивалось на фоне сахарного диабета II типа.

У 11 больных после оперативного удаления опухолей был установлен морфологический диагноз: светлоклеточная аденома (4 наблюдения), смешанная светло- и темноклеточная аденома с атрофией надпочечниковой ткани (1), кисты (2), кровоизлияние (1), аденоматоз из элементов клубочковой зоны (1) и карцинома (2).

Наибольшие размеры опухолей наблюдались при карциномах (8-10 см), кровоизлиянии (7,8 см) и кистах (2,5-5,6 см). У остальных пациентов размеры опухолей находились в пределах 1,3-4,0 см (табл.1).

Таблица 1

**Характеристика пациентов с гормонально-неактивными
опухолями надпочечников**

Пациент №	Пол	Возраст, лет	Локализация опухоли	Размер опухоли, см	Гистологический диагноз
1	2	3	4	5	6
1	ж	61	правая	4	светлоклеточная аденома
2	ж	56	правая	4	светлоклеточная аденома
3	ж	64	правая	4	светлоклеточная аденома
4	ж	58	правая	2.8	не оперирована
5	ж	67	правая	3.8	светлоклеточная аденома
6	ж	71	левая	8	карцинома
7	ж	56	левая	10	карцинома
8	ж	62	левая	4.5	киста
9	ж	52	левая	5.6	киста
10	ж	50	правая	3.0	не оперирована
11	ж	54	правая	2.0	не оперирована
12	ж	64	левая	2.8	не оперирована
13	ж	67	правая	2.6	не оперирована
14	ж	60	правая	3	не оперирована
15	ж	52	левая	2	не оперирована
16	ж	57	правая	1.3	не оперирована

1	2	3	4	5	6
17	ж	58	правая	7.8	кровоизлияние
18	ж	64	правая	3.0	не оперирована
19	ж	68	правая	3.0	не оперирована
20	м	62	правая	2.5	не оперирована
21	м	63	правая	3.7	не оперирована
22	м	65	левая	3.8	аденоматоз из элементов клубочковой зоны
23	м	64	левая	1.5	с. и темноклеточная аденома
24	м	45	левая	4.0	не оперирована

С целью углубленного анализа состояния надпочечникового стероидогенеза определяли содержание следующих стероидных гормонов: кортизола (F), кортикостерона (B), 11-дезоксикортизола (SR), альдостерона (Альд), дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфатной формы (ДГЭА-С), 17-оксипрегненолона (17-ОНПрег) и 17-оксипрогестерона (17-ОНПрог). Кровь брали из локтевой вены в 8.00 - 10.00 ч утра, а у 11 больных в 8.00 и 23.00 ч. Контрольную группу составили 20 лиц без эндокринных нарушений и паритетных по возрасту обследованной группе пациентов с ГНО. Концентрацию кортизола определяли методом усиленной люминесценции с применением системы Амерлайт. Содержание остальных стероидных гормонов определяли радиоиммунологическим методом [4].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (t).

В табл. 2 приведено среднее содержание стероидных гормонов у пациентов с ГНО и контрольной группы.

Таблица 2

Средние показатели ($M \pm m$) уровней стероидных гормонов у пациентов с ГНО

Гормоны (нмоль/л)	ГНО	Контроль	Достоверность различий
F, нмоль/л	308 $\pm$ 3	311 $\pm$ 15	н.д.
SR, нмоль/л	2,5 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,2	н.д.
B, нмоль/л	39 $\pm$ 14	22 $\pm$ 1,2	н.д.
17ОН Прог., нмоль/л	4,1 $\pm$ 0,5	1,8 $\pm$ 0,2	p < 0.001
17ОН Прег., нмоль/л	14 $\pm$ 2	8,8 $\pm$ 1,6	p < 0.001
ДГЭА, нмоль/л	23 $\pm$ 6	25 $\pm$ 2	н.д.
ДГЭА-С, нмоль/л	2191 $\pm$ 584	931 $\pm$ 64	p < 0.05
Альд., пмоль/л	404 $\pm$ 33	325 $\pm$ 35	н.д.

Как показали результаты, достоверные различия наблюдаются в средних величинах содержания 17-оксипрогестерона, 17-оксипрегненолона и дегидроэпиандростерон-сульфата.

Однако при анализе индивидуальных показателей выявляется, что у пациентов с ГНО изменения в содержании всех гормонов носят

мозаичный характер, по каждому гормону наблюдаются повышенные, пониженные и нормальные величины (табл.3).

Таблица 3

Частота распределения (%) повышенных ($\uparrow$), пониженных ($\downarrow$) и нормальных (Н) значений содержания гормонов у пациентов с ГНО

Гормоны	$\uparrow$	$\downarrow$	Н
F	8	12	80
B	13	39	48
SR	4	35	61
Альдостерон	23	4	73
ДГЭА	25	58	27
ДГЭА-С	33	21	46
17 ОН Прог.	75	8	17
17 ОН Прег.	39	22	39

Так, у 18 из 24 пациентов содержание основного глюкокортикоида кортизола оставалось в пределах нормы, у двух было повышено в среднем до 705 ± 51 нмоль/л, а у трех снижено до 110 ± 28 нмоль/л. Содержание 11-дезоксикортизола у большей части пациентов также сохранялось в нормальных пределах, хотя у 8 наблюдалось достоверное снижение уровня гормона ($1,2 \pm 0,2$ нмоль/л по сравнению с $3,1 \pm 0,2$ нмоль/л в контрольной группе). Важно отметить, что в эту подгруппу входили 3 из 4 пациентов с установленным морфологическим диагнозом светлоклеточной аденомы.

Наиболее выраженные изменения наблюдались в индивидуальных показателях содержания 17-оксипрогестерона. У 75% оно составляло в среднем $5,9 \pm 0,6$ нмоль/л, что более чем в 2 раза превышало показатели контрольной группы ($1,8 \pm 0,2$ нмоль/л). У 9 из них регистрировался также повышенный уровень 17-оксипрегненолона ($25 \pm 3,4$ нмоль/л, по сравнению с $8,9 \pm 0,6$ нмоль/л в контрольной группе и 14 ± 2 нмоль/л в среднем по группе с ГНО). Характерно, что в подгруппу с повышенным содержанием 17-оксипрегненолона входили 3 из 4 пациентов с установленным гистологическим диагнозом светлоклеточная аденома.

Значительный разброс наблюдался в содержании ДГЭА и ДГЭА-сульфата. Содержание ДГЭА у отдельных пациентов колебалось от 3 до 126 нмоль/л (медиана 9 нмоль/л). Наибольший уровень ДГЭА (126 нмоль/л) регистрировался у пациента № 23, у которого после операции содержание гормона снизилось до 73 нмоль/л, но продолжало превышать физиологическую норму. У данного пациента был установлен морфологический диагноз смешанная темно- и светлоклеточная аденома. У него также отмечался повышенный уровень ДГЭА-С, альдостерона, 17-оксипрогестерона и 17-оксипрегненолона.

В целом, для 58% пациентов характерно заметное снижение уровня ДГЭА. Средний уровень гормона в этой подгруппе составляет $7 \pm 0,7$ нмоль/л, в отличие от 25 ± 2 нмоль/л в контрольной группе. Вме-

сте с тем, у 4 пациентов с ГНО (установленный гистологический диагноз – светлоклеточная аденома) средний уровень ДГЭА составлял 42 ± 14 нмоль/л, что более чем на 50% превышало содержание гормона в контрольной группе и группе с ГНО в целом.

Содержание ДГЭА-С у пациентов с ГНО варьировало в пределах 100-11800 нмоль/л (медиана 1000 нмоль/л). Наибольший уровень ДГЭА-С (11798 нмоль/л) наблюдался у пациента № 21, у которого 15 лет назад была произведена односторонняя адреналэктомия по поводу множественных альдостером левого надпочечника. Содержание кортизола, альдостерона, кортикостерона и 11-дезоксикортизола у него было в пределах нормы, 17-оксипрогестерона и 17-оксипрегненолона несколько повышено, а свободного дегидроэпиандростерона – снижено. В отличие от данных литературы [9], мы не обнаружили даже тенденции к повышению уровня ДГЭА-С у 2 пациентов с ГНО с гистологическим диагнозом карцинома.

Анализ соотношений предшественников и продуктов адреналового стероидогенеза показал, что для пациентов с ГНО характерно увеличение показателей отношения 17-оксипрогестерона/11-дезоксикортизола и 17-оксипрегненолона/дегидроэпиандростерона при нормальных показателях отношений кортикостерон/альдостерон и кортизол/11-дезоксикортизол (табл. 4). У 4 пациентов с установленным гистологическим диагнозом светлоклеточная аденома выявляется дополнительное изменение в соотношении гормонов, а именно, показатель соотношения кортизол/11-дезоксикортизол достигает 227 ± 4 , что достоверно ($p < 0,05$) превышает контрольные величины (140 ± 35).

Таблица 4

**Соотношение уровней стероидных гормонов
и их предшественников ($M \pm m$)**

Соотношение гормонов	Контроль	ГНО	Достоверность различий
F/SR	140 ± 35	162 ± 22	н.д.
B/Альд	118 ± 12	92 ± 26	н.д.
17ОНПрог/SR	$0,7 \pm 0,02$	$2,1 \pm 0,2$	$p < 0,01$
17ОНПрег/ДГЭА	$0,29 \pm 0,03$	$1,33 \pm 0,33$	$p < 0,001$

У обследованной группы пациентов сохранялась нормальная суточная динамика всех стероидов, за исключением 17-оксипрегненолона. Содержание последнего к 23.00 ч. составляло $61 \pm 9\%$ от утренних значений, что достоверно выше, чем в контрольной группе ($36 \pm 4\%$) – см. табл. 5.

Таблица 5

Суточная динамика периферического уровня стероидных гормонов (% снижения к 23.00 ч. по сравнению с утренними часами)

Стероиды	Контроль	ГНО	Достоверность различий
Кортизол	78±18	68±17	н.д.
Кортикостерон	62±12	58±14	н.д.
11-дезоксикортизол	37±8	42±6	н.д.
Альдостерон	25±6	29±10	н.д.
ДГЕА	38±14	33±6	н.д.
ДНЕА-С	32±8	38±7	н.д.
17ОН Прог.	54±16	41±13	н.д.
17ОН Прег.	64±8	39±7	p<0.05

Таким образом, в результате проведенных исследований выявлено, что у обследованной нами группы пациентов наиболее часто наблюдаются повышение базального уровня 17-оксипрогестерона (75%), 17-оксипрегненолона (39%), снижение уровня дегидроэпиандростерона (58%), кортикостерона (39%), 11-дезоксикортизола (35%) и уменьшение величины перепада концентрации 17-оксипрегненолона в утренние и вечерние часы.

Анализ отношений концентрации продуктов стероидогенеза свидетельствует о снижении активности 21-гидроксилазы и 17,20-десмолазы. На недостаточность 21-гидроксилазы указывает также обнаруженный рядом авторов усиленный ответ 17-оксипрогестерона у пациентов с ГНО при введении АКТГ [1,6,10].

Возникает вопрос, насколько специфичны выявляемые изменения для исследуемого процесса. При этом, в первую очередь, необходимо иметь в виду, что случайно выявляемые опухоли надпочечников без клинических признаков избыточной продукции гормонов представляют собой чрезвычайно разнородную по гистологическому строению группу. Проведенный нами сравнительный анализ функциональной активности адреналовых желез у 4 пациентов с установленным гистологическим диагнозом светлоклеточная аденома показал, что в данной подгруппе в основном наблюдаются те же изменения, что и во всей группе с первичным диагнозом ГНО. Но есть и различия: более резко выражено падение уровня 11-дезоксикортизола, повышение уровня 17-оксипрегненолона и, в отличие от группы в целом, у 75% повышен уровень ДГЭА (среднее содержание 42±14 нмоль/л, а в контрольной группе – 25±2 нмоль/л).

Наличие в ткани так называемых “гормонально-неактивных” опухолей, ферментных систем стероидогенеза дает основание предполагать, что в них протекают процессы биосинтеза стероидов. В то же время опухоль в той или иной степени может оказывать влияние на прилегающие ткани, модулируя в них интенсивность стероидогенеза и/или вызывать реакцию со стороны второго надпочечника. Совокупность этих факторов, их выраженность и соотношение, а также осо-

бенности гистологического строения опухолевых масс возможно являются причиной полиморфизма базальных показателей уровней стероидных гормонов и их предшественников у пациентов с диагнозом ГНО.

Проведенные исследования выявили, что у больных с ГНО наблюдается выраженный дисбаланс базальных показателей стероидных гормонов. Наиболее часто встречаются повышение уровня 17-оксипрогестерона (75%), 17-оксипрегненолона (39%), снижение уровня ДГЭА (58%), кортикостерона (39%) и 11-дезоксикортизола (35%). Динамика отношений 17-оксипрогестерона/11-дезоксикортизола и 17-оксипрегненолона/дегидроэпиандростерона свидетельствует о снижении активности 21-гидроксилазы и 17,20-десмолазы. У больных с ГНО сохраняется нормальная суточная динамика всех исследованных стероидов, за исключением 17-оксипрегненолона. Содержание последнего в вечернее время снижается лишь на 40%, в отличие от 65% в контрольной группе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abecassis M., McLoughlin M.J., Langer B., Kudlow J.E. // Am. J. Surg. – 1985. – V.149. – P.783-788.
2. Ambrosi B., Peverelli S., Passini E. et al. // Eur. J. Endocr. – 1995. – V.132. – P.422-428.
3. Copeland PM. // Ann. Intern. Med. – 1983. – V.98. – P. 940-945.
4. Goncharov N.P., Kolesnikova G.S., Vorontsov B.I. et al. // Proc. the 5th Symp. on the Analysis of Steroids. – 1993. – P. 407- 426.
5. Gross M.D., Shapiro B. L. // Clin. Endocr. Metab. – 1993. – V.77. – P. 885 -888.
6. Hedeland H., Ostberg G., Hokfelt B. // Acta Med. Scand. – 1967. – V.184. – P.211-214.
7. Jaresch S., Kornely E., Kley H.K., Schlaghecke R. // J. Clin. Endocr. Metab. – 1992. – Vol.74. – P. 685-689.
8. McLeod M., Thompson N., Gross M. et al. // Am. Surg. – 1990. –V.56. – P. 398-403
9. Osella G., Terzolo M., Borreta G. et al. // J. Clin. Endocr. Metab. – 1994. – V.79. – P. 1532-1539.
10. Racz K., Pinet F., Marton T. et al. // J. Clin. Endocr. Metab.- 1993. -Vol. 77.- P. 677-681
11. Reincke M., Nieke J., Krestin GP et al. // J. Clin. Endocr. Metab. – 1992. – V. 75.– P. 826-833.
12. Ross N.S., Aron D.C. // N. Engl. J. Med. – 1990. – V.323. – P. 1401-1405.

НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ВУЛЬГАРНЫМИ УГРЯМИ

*Ю.М. Зарецкая, И.Б. Трофимова, Н.В. Киселева, Е.Г. Хамаганова,
С.Н. Алещенко
ГНЦ РАМН, ММСИ*

Вульгарные угри (ВУ) являются заболеванием, в патогенезе которого большое значение отводится половым стероидным гормонам [1,4], нарушению жирового обмена [3], генетической предрасположенности [6], усилению патогенности при этом *Propionibacterium acne* [5]. Наличие развивающегося в коже воспалительного процесса свидетельствует о недостаточности в противодействии инфекционному