

Мановицкая Анжела Владимировна

**Оценка иммунного статуса у больных эндогенным
и функциональным гиперкортицизмом. Способы иммунокоррекции.**

14.00.03 – Эндокринология

**Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2004

Работа выполнена в ГУ Эндокринологический Научный Центр
Российской Академии Медицинских Наук
(директор – академик РАМН И.И. Дедов).

Научные руководители: **доктор медицинских наук, профессор
Марова Евгения Ивановна;
кандидат медицинских наук
Шульженко Андрей Евгеньевич**

Официальные оппоненты: **доктор медицинских наук, профессор
Старкова Нинелла Трофимовна;
доктор медицинских наук
Сетдикова Наиля Харисовна**

Ведущая организация: **Московский государственный медико-стоматологический
университет МЗ РФ**

Защита диссертации состоится « » 200 года.
В 14.00 ч. на заседании Диссертационного совета Д.001.013.01.
в ГУ Эндокринологический Научный Центр РАМН.
По адресу: 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова д.11

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ ЭНЦ РАМН.

Автореферат разослан « » 200 г.

Учёный секретарь Диссертационного совета,
Доктор медицинских наук

Игнатков В.Я.

Актуальность темы:

Одним из центральных эффектов глюкокортикоидных гормонов является воздействие на иммунокомпетентные клетки. Под влиянием кортизола общее количество клеток крови увеличивается, за счёт количества нейтрофилов, эритроцитов и тромбоцитов, а число лимфоцитов, базофилов и эозинофилов в крови уменьшается (Adelroth E., Rosenhall L., Johansson S.A. et al., 1990). Кортизол, влияя на внутриклеточные ферменты, снижает активность лимфоцитов и плазматических клеток, подавляет активность и уменьшает объём лимфоузлов и тимуса, таким образом, снижает образование антител (Bames P.J., Liew F.Y., 1995; Niemke-C; Brunner-R. et al., 1995). Глюкокортикоиды модулирует селекцию тимоцитов и секрецию цитокинов (Vacchio M.S. et al., 1994). Таким образом, кортизол, осуществляя контроль над иммунокомпетентными системами, предотвращает гиперактивную реакцию организма в процессе иммунного ответа и воспаления (Гущин И.С., 1999; Knutsson U., Stierna P. et al., 1995). Иммуносупрессивное действие глюкокортикоидов широко используется в медицине. При эндогенной гиперсекреции глюкокортикоидов, как в случае синдрома Кушинга, изменения функциональной активности и количества иммунокомпетентных клеток под влиянием кортизола приводят к развитию иммунодефицитного состояния (Yanovski J.A., 1994). Симптомы вторичного иммунодефицита при эндогенном гиперкортицизме (болезнь Иценко-Кушинга, синдром Иценко-Кушинга, АКТГ – эктопированный синдром) обнаружены в 75 % случаев и проявляются в виде хронических и трудно поддающихся обычному лечению воспалительных процессов (бактериального, вирусного, грибкового и смешанного генеза) (Марова Е.И., 1999г., 2000г.). При исследовании иммунной системы у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом обнаружена отчетливая тенденция к снижению уровня иммуноглобулина G. Страдает также клеточный иммунитет, т.е. уменьшается количественная и функциональная активность Т-лимфоцитов, снижается лизис фагоцитированных микроорганизмов нейтрофильными гранулоцитами крови (Бельченко Л.В.).

Учитывая, что клинические проявления вторичного иммунодефицита у больных эндогенным гиперкортицизмом подтверждаются изменениями в клеточном, фагоцитарном и гуморальном звеньях иммунной системы, встаёт вопрос об иммуномодулирующей терапии. Применение иммуномодуляторов не всегда показано при обнаружении изменений в иммунограммах, таким образом, необходим дифференцированный подход при назначении данных препаратов пациентам с обязательным исследованием иммунного статуса (Пинегин Б.В., 2000г., Лусс Л.В., 2000 г.). За последнее десятилетие накоплен положительный опыт о применении иммуномодуляторов в комплексном лечении разнообразной патологии. Например, полиоксидоний и ликопид используют в лечении хронических неспецифических заболеваний легких, послеоперационных гнойных осложнений, острых респираторных вирусных инфекциях, герпесе, хронических вирусных гепатитов В и С, псориазе (Сетдикова Н.Х., 2002, Пинегин Б.В., 2000, Хаитов Р.М., 1998, 2000, Андропова Т.М., 1998, Иванов В.Т., 1996). На сегодняшний день нет сведений о применении иммуномодулято-

ров в комплексном лечении больных с эндогенным гиперкортицизмом при наличии клиники вторичного иммунодефицита.

Цель работы: изучить иммунный статус у больных различными формами эндогенного гиперкортицизма (болезнь Иценко-Кушинга, синдром Иценко-Кушинга, АКТГ – эктопированный синдром) и у больных с функциональным гиперкортицизмом; оценить эффективность применения иммуномодулирующих препаратов у больных эндогенным гиперкортицизмом.

Задачи исследования:

1. Клинико - иммунологическое обследование больных болезнью Иценко - Кушинга в активной стадии заболевания различной степени тяжести и в ремиссии гиперкортицизма.
2. Изучение изменений в иммунной системе у больных синдромом Иценко - Кушинга и АКТГ - эктопированным синдромом.
3. Установление взаимосвязей между клиническими симптомами вторичного иммунодефицита и изменениями в параметрах иммунного статуса у пациентов с функциональным гиперкортицизмом.
4. Оценка эффективности лечения вторичного иммунодефицита иммуномодуляторами (полиоксидоний и ликолипид) у больных эндогенным гиперкортицизмом в активной стадии заболевания.

Научная новизна:

- Впервые были изучены иммунные нарушения у больных эндогенным гиперкортицизмом в зависимости от формы, стадии и степени тяжести гиперкортицизма.
- Впервые дана характеристика изменениям иммунологических параметров и клинических проявлений вторичного иммунодефицита у больных с функциональным гиперкортицизмом.
- Впервые использовались иммуномодуляторы полиоксидоний и ликолипид, которые относятся к группе препаратов с преимущественным эффектом на моноцитарно-макрофагальную систему, в комплексном лечении ЭГ в активной стадии заболевания при наличии клиники вторичного иммунодефицита.

Практическая значимость.

Полученные в работе данные свидетельствуют о высокой частоте (в 81 % случаев) клинических признаков вторичного иммунодефицита у больных эндогенным гиперкортицизмом, что подтверждалось наличием изменений в фагоцитарном и клеточном звеньях иммунной системы и в системе комплемента. Выявлены нарушения в гуморальном звене иммунитета, которые коррелировали с тяжестью течения эндогенного гиперкортицизма. Обнаружено, что у 73% больных в ремиссии гиперкортицизма, при сроках наблюдения пациентов от года до 15 лет, не восстанавливается фагоцитарная активность моноцитов и снижено количество В-лимфоцитов в 2 раза без изменения концентраций иммуноглобулинов у 59% пациентов.

В группе больных функциональным гиперкортицизмом показана взаимосвязь между клиническими проявлениями иммунной недостаточности и нарушениями в системе комплемента, фагоцитарном и гуморальном звеньях иммунной системы.

Полученные данные о снижении фагоцитоза *St.aureus* нейтрофилами и моноцитами, и внутриклеточной бактерицидности нейтрофилов и снижении активности клеточного звена иммунитета при наличии клиники вторичного иммунодефицита позволили использовать в комплексной терапии больных эндогенным гиперкортицизмом патогенетические средства иммунокоррекции – иммуномодуляторы «Полиоксидоний» («Иммафарма», Россия) и «Ликопид» («Пептек», Россия).

Апробация работы. Основные результаты исследований по материалам диссертации доложены на межотделенческой научной конференции ГУ ЭНЦ РАМН (19 июня 2003г.), конференции молодых учёных ГУ ЭНЦ РАМН (11 марта 2002 г.), в постерных докладах на 10 Европейском конгрессе нейроэндокринологов ((ЕНЕА), Munich, September, 2002), на 6–ом Европейском конгрессе эндокринологов (European Congress of Endocrinology, LYON, April, 2003).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ.

Внедрение. Результаты исследования используются в практической работе отделений нейроэндокринологии и хирургии ГУ ЭНЦ РАМН.

Структура и объём диссертации: Диссертация изложена на ____ страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, глав собственных результатов, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа содержит ___ таблиц, ___ рисунков, 2 фото. Список использованной литературы содержит 123 отечественных и зарубежных источников.

Содержание работы.

Клиническая характеристика обследованных пациентов.

В соответствии с поставленными задачами с 2000 по 2003 г. было проведено комплексное одномоментное (поперечное) клинико-иммунологическое обследование 97 пациентов с признаками гиперкортицизма, из которых - у 87 больного диагностирован эндогенный, у 10 - функциональный гиперкортицизм. Все пациенты находились на лечении в нейроэндокринологическом отделении ГУ ЭНЦ РАМН. Оценка функциональной активности комплемента была проведена у 24 больных болезнью Иценко-Кушинга и у 7 - функциональным гиперкортицизмом. Контрольная группа состояла из 12 человек - относительно здоровых пациентов без хронических заболеваний в анамнезе и на момент обследования. Среди 87 больных эндогенным гиперкортицизмом была выделена группа из 45 больных, в возрасте от 20 до 46 лет, в активной стадии заболевания с симптомами вторичного иммунодефицита, проходивших оперативное лечение (адренал- и/или аденомэктомии). Эти пациенты в свою очередь были разделены на 3 группы и проведено динамическое клинико - иммунологическое обследование на фоне стандартной терапии и при включении в комплексное лечение иммуномодуляторов «Полиоксидоний» и «Ликопид»:

В первой группе из 18 человек, от 28 до 46 лет, средний возраст которых составил $36,4 \pm 7,4$ лет, к основной симптоматической терапии добавлен полиоксидоний (N-окись полиэтиленпиперозина) в дозе 6 мг в/м, через день, №10.

Во второй группе из 15 человек, от 20 до 43 лет, средний возраст составил $31,3 \pm 5,7$ лет, к основной симптоматической терапии добавлен ликопид (мурамилпептид) в дозе 10 мг (1т.) per os, через день, №10.

В контрольной группе из 12 человек, от 27 до 45 лет, средний возраст - $35,5 \pm 8,2$ лет, проводилась медикаментозная терапия, включающая в себя ингибиторы стероидогенеза (оримитен, мамомит, низорал), и симптоматическое лечение, в т.ч. назначение антибиотикотерапии. Первичный иммунный статус во всех группах исследовался до назначения терапии ингибиторами стероидо-

генеза. Повторный иммунный статус исследовался через 25-30 дней, после комплексного лечения с включением полиоксидония и ликопида, а также на фоне симптоматической терапии, включающей в себя ингибиторы стероидогенеза.

В нашем исследовании распределение больных с симптомами гиперкортицизма по клиническим диагнозам осуществлялось на основании классификации гиперкортицизма (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 1995):

А. Патологический гиперкортицизм

1. Эндогенный гиперкортицизм:

- ✓ Болезнь Иценко- Кушинга (БИК)
- ✓ Синдром Иценко- Кушинга (СИК)
- ✓ АКТГ-эктопированный синдром (паранеопластический синдром Кушинга)
- ✓ Первичная микроузловая дисплазия надпочечников

2. Экзогенный гиперкортицизм (избыточное длительное введение синтетических глюкокортикоидов - лекарственный СИК)

Б. Физиологический и функциональный гиперкортицизм

1) Физиологический гиперкортицизм (беременность)

2) Функциональный гиперкортицизм:

- ✓ Пубертатно- юношеский диспитуитаризм (ПЮД)
- ✓ Гипоталамический синдром
- ✓ Ожирение
- ✓ Сахарный диабет
- ✓ Алкогольный псевдосиндром Кушинга
- ✓ Заболевания печени

Все пациенты с болезнью Иценко-Кушинга распределены по группам на основании следующих критериев диагностики активности и тяжести заболевания БИК (Марова Е.И., 1999, 2000; Старкова Н.Т., 1996):

1. Активная стадия заболевания – наличие клинических и гормональных признаков гиперкортицизма:

Средняя степень тяжести – выраженность всех симптомов, но отсутствие осложнений;

Тяжёлая форма – наряду с развитием всех симптомов заболевания наблюдаются различные осложнения: сердечно - лёгочная недостаточность; гипертоническая почка; патологические переломы костей; прогрессирующая мышечная слабость, связанная с атрофией мышц и гипокалиемией; наличие тяжёлых психических расстройств.

Тяжёлая форма, прогрессирующее течение – наличие в течение 1 года клинических признаков гиперкортицизма после комплексного лечения БИК (медикаментозная терапия + протонотерапия и/или аденомэктомия, и/или одно- двусторонняя адреналэктомия).

2. Полная ремиссия заболевания – стойкое исчезновение клинических и гормональных признаков гиперкортицизма.

3. Ремиссия заболевания, сопровождающаяся вторичной надпочечниковой недостаточностью – как исход лечебных мероприятий у больных с БИК или СИК.

4. Рецидив заболевания – повторное развитие клинических симптомов и гормональной картины гиперкортицизма, возникающей, как минимум, через 6 месяцев после клинической и гормональной ремиссии болезни Иценко-Кушинга.

На основании выше приведённой классификации (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 1995г.) и критериев диагностики активности и тяжести заболевания БИК (Марова Е.И., 2000г.) обследованные больные эндогенным гиперкортицизмом были разделены на следующие группы:

Таблица (1.) Группы больных эндогенным гиперкортицизмом.

Клинические диагнозы	Количество больных	Возраст больных (M±s)	Мужчины	Женщины
БИК средней ст. тяжести	19	31,0±6,5 (от 16 до 46 лет)	3	16
БИК тяжелой формы	11	32,0±7,7 (от 16 до 50 лет)	3	8
БИК тяжелой формы, прогрессирующее течение	11	33,4±7,9 (от 16 до 53 лет)	4	7
БИК рецидив	6	44,8±10,6 (от 25 до 60 лет)	0	6
Ремиссия БИК	16	37,8±8,9 (от 19 до 50 лет)	1	15
БИК ремиссия, сопровождающаяся вторичной надпочечниковой недостаточностью	6	35,0±12,3 (от 16 до 49 лет)	0	6
СИК (Кортикостеромы)	10	37,4±11,9 (от 16 до 55 лет)	0	10
АКТГ – ЭКТОПИРОВАННЫЙ синдром	8	32,0±10,6 (от 14 до 52 лет)	3	5
Всего	87	35,4±9,6	14	73

Среди всех больных эндогенным гиперкортицизмом частота заболевания БИК составила 54% наблюдений, СИК – 11%, АКТГ-эктопированный синдром – 9%. Соотношение мужчин и женщин в группе больных БИК составило 1:5, что соответствует литературным данным (23,34,54). БИК, в основном, диагностировалась у больных в возрасте от 25 до 40 лет. Синдром Иценко-Кушинга чаще наблюдался у женщин 35-40 лет. В нашем исследовании выявлено, что больные АКТГ - эктопированным синдромом - это мужчины молодого возраста 25-27 лет и женщины в основном старше 30 лет.

С диагнозом «функциональный гиперкортицизм» на фоне ожирения (ИМТ = 44±7,5) и гипоталамического синдрома обследовано 10 пациентов (7 женщин и 3 мужчин), средний возраст которых составил 26,8±5,8 лет (от 18 до 36 лет). Диагноз «Функциональный гиперкортицизм» ставился на основании повышенных уровней глюкокортикоидных гормонов, нарушенной секреции АКТГ и кортизола у больных с ожирением и гипоталамическим синдромом и положительных функциональных проб с дексаметазоном. Гипоталамический синдром диагностировался по характерной клинической картине: ожирение, артериальная гипертензия, высокорослость, кожно-трофический и нейровегетативный симптомокомплекс, половая дисфункция (Малыгина Е.В., 1992).

Для определения степени ожирения вычисляли индекс массы тела по Брею: отношение массы тела (кг) к длине тела, возведённой в квадрат (m^2); $ИМТ = \frac{кг}{m^2}$.

18,5 ≤ ИМТ ≤ 24,9 – нормальная масса тела; 25 ≤ ИМТ ≤ 29,9 – избыточная масса тела;

30 ≤ ИМТ ≤ 40 – ожирение I - III степени; ИМТ ≥ 40 – морбидное ожирение.

Методы гормонального обследования

Оценка гормонального статуса больных заключалась в исследовании секреции гормонов гипофиза и периферических желёз методом РИА с использованием автоматического анализатора «Vitros» («Johnson and Johnson», USA) и на фоне проб с дексаметазоном. Определение уровней гормонов АКТГ, кортизола в сыворотке крови и экскреции свободной фракции кортизола в суточной моче проводились в лаборатории биохимии эндокринных нарушений и биохимии гормонов ЭНЦ РАМН (руководитель проф. Гончаров Н.П.).

- ✓ Исследовались тропные гормоны гипофиза – АКТГ, ТТГ, Пролактин, ЛГ, ФСГ, СТГ; Кортизол.
- ✓ Оценивался циркадный ритм секреции кортизола и АКТГ. Для этого брали образцы крови из кубитальной вены в 8 ч и 23 ч. Одним из обязательных условий являлось взятие крови в мо-

мент бодрствования, так как сон подавляет секрецию АКТГ, что может привести к ложноположительным результатам (Atkinson A.B., 1991).

- ✓ Определялся уровень экскреции свободной фракции кортизола в суточной моче с помощью радиоиммунологического метода.

Проводились функциональные тесты: малый дексаметазоновый тест Нугента (1965) и малый дексаметазоновый тест Лиддла (1960). При функциональном гиперкортицизме пробы положительные, т.е. снижение исходного уровня кортизола на 50% и более. При БИК малые пробы с дексаметазоном могли быть как положительными, так и отрицательными. При АКТГ - эктопированным синдроме или опухолях надпочечников малые пробы отрицательные. Для дифференциальной диагностики между БИК и СИК проводилась большая проба с дексаметазоном.

Методы иммунологического обследования

Исследование иммунного статуса проводилось в лаборатории клинической иммунологии института Иммунологии МЗ РФ (руководитель - проф. Пинегин Б.В.) и включало в себя исследование параметров иммунной системы 1-ого и 2-ого уровней (Петров Р.В. и соавт., 1984).

Оценка Т - звена иммунитета:

- определение общего числа лейкоцитов и лимфоцитов;
- определение процентного и абсолютного числа зрелых Т-лимфоцитов (CD3);
- определение субпопуляций Т-лимфоцитов: хелперов/индукторов (CD4) и киллеров/супрессоров (CD8);
- для дополнительной характеристики Т-клеточного звена иммунной системы вычисляли иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+). Исследования проводились на проточном цитометре "Facs Callibur" ("Becton Dickinson" производства USA).

Оценка В - системы иммунитета:

- определение процентного и абсолютного количества В – лимфоцитов (CD 19) в периферической крови; Исследование проводилось на проточном цитометре "Facs Callibur" ("Becton Dickinson", USA) в программе "Cell Quest".
- определение сывороточных иммуноглобулинов класса А, М, G выявляли методом радиальной иммунодиффузии в гель по Manchini (1965г.).

Оценка состояния фагоцитарной системы:

- определение абсолютного числа нейтрофилов и моноцитов;
- исследование **фагоцитарной активности** лейкоцитов проводилось с помощью метода проточной лазерной цитометрии на цитометре "Facs Callibur" фирмы "Becton Dickinson", USA.
- **определение активных форм кислорода:**
 - исследование **хемилюминесценции (ХЛ) фагоцитов** проводили на хемилюминометре LKB 1251 (Швеция). После определения пикового значения спонтанной ХЛ вносили 10 мкл зимозана (фирмы «Sigma», USA), опсонизированного пуловой человеческой сывороткой, и регистрировали показатели стимулированной ХЛ (в mV/min). Индекс стимуляции – это отношение показателей пика индуцированной ХЛ к показателю спонтанной ХЛ в тот же момент времени;
 - исследование **бактерицидной активности нейтрофилов** проводили следующим образом: после инкубации фагоцитов вместе со St.aureus в течение 30 мин. при t = 37 °С, удаляли St.aureus, свободные и прилипшие к мембране фагоцитов, путём низкоскоростного центрифугирования в растворе ЭДТА; затем фагоцитарные клетки инкубировали ещё 1 час при t = 37 °С. Для освобождения поглощенных лейкоцитами внутриклеточных микроорганизмов, их разрушали сапонином (фирмы «Sigma»). Для дифференциации живых St.aureus от убитых использовали пропидиум иодид (фирмы «Sigma»). Анализ данных проводился на проточном цитометре "Facs Callibur", USA.

Исследование системы комплемента:

- исследование содержания в сыворотке крови компонентов системы комплемента C1q, C1- ингибитор, C3, C4, C5 с помощью иммуноферментных систем фирмы ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург);
- определение функциональной активности комплемента (CH₅₀).

Поскольку активизировать систему комплемента способны любые иммунные комплексы с образованием мембраноатакующего компонента (C₅, C₃, C₉), то были использованы эритроциты, нагруженные антиэритроцитарными антителами. В присутствии комплемента происходил лизис эритроцитов (60). Активность комплемента выражали в условных гемолитических единицах. За гемолитическую единицу принимали такое количество комплемента, которое вызывало 50% гемолиз стандартного числа сенсibilизированных эритроцитов в стандартных условиях (CH₅₀) (60).

Иммуномодулирующие препараты, применяемые при лечении иммунодефицитных состояний:

В качестве иммуномодулирующих препаратов использовались:

1. Полиоксидоний – сополимер N-окиси 1,4 этиленпиперазина и (N-карбоксиил)-1,4-этиленпиперазиния бромида, фирма «Иммафарма», Россия; 6 мг в/м, через день, №10
2. Ликопид – N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетил-мураamilаланин-D-изоглутамин, фирма «Пептек», Россия; 10 мг per os, через день, №10

Критериями оценки эффективности лечения являлась динамика клинических, лабораторных и иммунологических показателей.

Методы статистического анализа.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программ «Statistica 4.5», «Excel 7.0». Сравнение групп производили по непараметрическим критериям Манна - Уитни и Уилкоксона. Статистически значимыми различия считались при уровне значимости $p < 0,05$. Описательная статистика для количественных признаков представлена в виде средних значений (M) и средне-квадратичных отклонений (s). Рассчитывался 95% доверительный интервал (95% ДИ) для среднего значения признака в выборке. Коэффициент корреляции (r) рассчитывался для количественных признаков методом Пирсона.

Результаты собственных исследований и их обсуждение.

Оценка клинических симптомов вторичного иммунодефицита

Группа больных с **эндогенным гиперкортицизмом в активной стадии** заболевания (65 человек) состояла из следующих групп:

1. БИК средней ст. тяжести - у 19;
2. БИК тяжелой формы - у 11;
3. БИК тяжелой формы, прогрессирующего течения – у 11 больных;
4. БИК рецидив - у 6 пациентов;
5. СИК (Кортикостеромы) - у 10 человек;
6. АКТГ – ЭКТОПИРОВАННЫЙ синдром - у 8 пациентов;

При клиническом обследовании **65** больных (52 женщины (80%) и 13 мужчин (20%)), средний возраст которых составил 35,0±9,2 лет) с эндогенным гиперкортицизмом в активной стадии заболевания в 81,5% (53/65 случаев) обнаружены следующие **симптомы вторичного иммунодефицита:**

- распространённая пиодермия (в т.ч. фурункулёз) – у 29 человек из 65 (44,6%);
- грибковые инфекции (поражение стоп; микотические кольпиты; фарингомикоз) – у 8 больных (12,3%);
- хронический пиелонефрит – у 30 человек (46%), воспалительные процессы органов малого таза (сальпингиты, вагиниты, эндоцервициты и др.) – у 23 пациенток (35,3%);
- длительно незаживающие раны – у 20 (30,7%) человек (в т.ч. у 6 (9,2%) - нагноение послеоперационных ран)

У 38 больных ЭГ (58,5 % наблюдений) обнаружено наличие нескольких различных признаков вторичного иммунодефицита.

Таблица (2) Распределение клинических симптомов вторичного иммунодефицита у больных с эндогенным гиперкортицизмом.

Клинические симптомы ВИД	БИК средней степени тяжести	БИК тяжёлой формы	БИК тяжёлой формы, прогрессирующего течения	Рецидив БИК	СИК	АКТГ-эктопированный синдром	ВСЕГО абс. % (от общего количества больных – 65); 95% ДИ
Количество больных	19	11	11	6	10	8	65
Распространённая пиодермия (в т.ч. фурункулёз)	12 95% ДИ (0.384; 0.837)	6 95% ДИ (0.234; 0.833)	3 95% ДИ (0.060; 0.610)	1 95% ДИ (0.004; 0.641)	4 95% ДИ (0.122; 0.738)	3 95% ДИ (0.085; 0.755)	29 44,6% 95%ДИ (0.192; 0.749)
Грибковые инфекции	2 95% ДИ (0.013; 0.331)	2 95% ДИ (0.023; 0.518)	1 95% ДИ (0.002; 0.413)	0 95% ДИ (0.000; 0.459)	0 95%ДИ (0.000; 0.308)	3 95% ДИ (0.085; 0.755)	8 12,3% 95%ДИ (0.016;0.383)
Хронический пиелонефрит	6 95% ДИ (0.126; 0.566)	6 95% ДИ (0.234; 0.833)	5 95% ДИ (0.167; 0.766)	6 95% ДИ (0.541; 1.00)	5 95% ДИ (0.187; 0.813)	2 95% ДИ (0.032; 0.651)	30 46% 95%ДИ (0.192;0.749)
Воспалительные процессы органов малого таза (сальпингиты, вагиниты, эндометриты и др.)	4 95% ДИ (0.061; 0.456)	4 95% ДИ (0.109; 0.692)	4 95% ДИ (0.109; 0.692)	4 95% ДИ (0.223; 0.957)	5 95% ДИ (0.187; 0.813)	2 95% ДИ (0.032; 0.651)	23 35,3% 95%ДИ (0.043;0.777)
Длительно незаживающие раны (в т.ч. нагноение послеоперационных ран)	4 95% ДИ (0.061; 0.456)	6(3) 95% ДИ (0.234; 0.833)/ 95% ДИ (0.060; 0.610)	4(2) 95% ДИ (0.109; 0.692)/ 95% ДИ (0.023; 0.518)	2 95% ДИ (0.043; 0.777)	1 95% ДИ (0.003; 0.445)	3(у 1 нагноение п/о. раны) 95% ДИ (0.085; 0.755)	20 (6) 30,7% (9,2%) 95%ДИ (0.091;0.614)

Таким образом, преобладающими клиническими проявлениями вторичного индуцированного иммунодефицита у больных ЭГ в активной стадии заболевания являются: рецидивирующая инфекция (в виде хронического пиелонефрита в 46% (30/65) случаев и воспалительных процессов органов малого таза в 35,3% (23/65) случаев) и кожная патология в виде распространённой пиодермии в 44,6% (29/65) наблюдений.

При клиническом обследовании **10 больных функциональным гиперкортицизмом** на фоне ожирения и гипоталамического синдрома выявлены следующие симптомы вторичного иммунодефицита:

- ✓ распространённая пиодермия (акне на лице и теле) – у 5 человек из 10; 95% ДИ (0.187; 0.813).
- ✓ хронический, вялотекущий пиелонефрит на фоне мочекаменной болезни (МКБ) – у 3-х больных из 10; 95% ДИ (0.067; 0.652).
- ✓ наличие других воспалительных процессов (фурункулёз, грибковое поражение ногтей стоп, герпес половых органов) – у 5 из 10 пациентов; 95% ДИ (0.187; 0.813).

Таким образом, в группе больных функциональным гиперкортицизмом среди симптомов вторичного иммунодефицита преобладают сочетанные формы гнойной кожной инфекции у **8 больных из 10** (95% ДИ 0.444; 0.975), что, косвенно, говорит об угнетении фагоцитарного звена иммунитета с возможной недостаточностью гуморального звена, учитывая наличие и бактериальной, и вирусной инфекции.

Принимая во внимание клинические проявления вторичной иммунной недостаточности у больных эндогенным и функциональным гиперкортицизмом, был проведен корреляционный анализ симптомов вторичного иммунодефицита с лабораторными данными исследований иммунной системы.

Исследование иммунологических показателей у больных с различными формами эндогенного гиперкортицизма.

Группу больных с болезнью Иценко-Кушинга составили **69 человек** (58 женщин (84%) и 11 мужчин (16%), в возрасте от 16 до 60 лет (35,6±8,9)).

Таблица (3) Распределение обследованных больных по стадиям и степени тяжести БИК.

Стадия заболевания БИК	Степень тяжести заболевания	Количество больных
Активная стадия заболевания ВСЕГО: 47 больных (37 женщин и 10 мужчин, средний возраст которых 35,3±8,1 лет)	1. БИК средней степени тяжести –	19
	2. БИК тяжелой формы –	11
	3. БИК тяжелой формы, прогрессирующего течения –	11
	4. БИК рецидив заболевания –	6
Ремиссия БИК ВСЕГО: 22 пациента (21 женщина и 1 мужчина, средний возраст составил 36,4±10,6 лет)	5. БИК полная ремиссия заболевания –	16
	6. БИК ремиссия заболевания, осложнённая хронической надпочечниковой недостаточностью –	6

При гормональном обследовании **47 больных БИК в активной стадии заболевания**, распределённых по степени тяжести на 4 группы, выявлены нарушения суточного ритма секреции АКТГ и кортизола, повышение уровня глюкокортикоидных гормонов, высокий уровень экскреции свободного кортизола с мочой по сравнению с контрольной группой здоровых пациентов.

Таблица (4) Сводная таблица гормональных нарушений у 47 больных БИК в активной стадии заболевания (M±s).

Показатели	Нормы	Контрольная группа (n=12)	БИК средней степени тяжести (n=19)	БИК тяжелой формы (n=11)	БИК тяжелой формы, прогрессирующего течения (n=11)	БИК рецидив (n=6)
АКТГ в 8ч.	10-60 пг/мл	35±12,5 (10,0 до 61)	86,5±29,5* (от 44,0 до 151) p=0.0117	112,0±45,0 * (от 54,0 до 190,0) p=0.012	82,0±34,0* (от 17 до 137,4) p=0.0087	58±8,2 (от 44 до 68,0) p=0.052

АКТГ в 23 ч.	7-30 ПГ/мл	19,2±6,0 (от 6 до 32,0)	61,4±18,0* (от 22,0 до 94,0) p=0.012	126,0±89,0* (от 59 до 248,0) p=0.0086	81,5±34,6* (от 15 до 142,0) p=0.012	55,0±4,0* (от 50 до 62,0) p=0.048
Кортизол в 8 ч	150-650 нмол ь/л	341±154 (от 140,0 до 670,0)	721,0±244,0* (от 357,0 до 1120) p=0.017	1003,0±226,0* (от 600,0 до 1500,0) p=0.017	695,6±264,0* (от 310,0 до 1157,0) p=0.018	626,0±192* (от 150 до 995,0) p=0.038
Кортизол в 23ч.	130-270 нмол ь/л	187,0±53,0 (от 124 до 290)	638,0±183,0* (от 345,0 до 1020,0) p=0.011	840±338,0* (от 240 до 1900,0) p=0.0116	563,5±217,0* (от 250,0 до 1030,0) p=0.012	498±137,0* (от 235,0 до 710) p=0.016
Экскреция свободного кортизола в суточной моче	120-400 нмол ь/л	234±86,3 (от 124 до 396,0)	1212±484,0* (от 340,0 до 2390,0) p=0.008	1647,0±913,0* (от 854,0 до 5000,0) p=0.0072	1223,6±679,2* (от 450,0 до 3300,0) p=0.011	812±320,0* (от 240,0 до 1500,0) p=0.028

* p<0,05 достоверные отличия с группой контроля по непараметрическому критерию Манна-Уитни (программа «Statistica 4.5»).

Наиболее высокие уровни глюкокортикоидных гормонов выявлены в группе больных БИК тяжёлой формой заболевания. В этой группе больных нами обнаружена выраженная прямая корреляционная зависимость ($r=0,72$, $p<0,05$, по Пирсону) между высокой концентрацией глюкокортикоидных гормонов (по уровню экскреции свободного кортизола в суточной моче) и повышенным уровнем нейтрофилов в крови (показателем наличия воспаления). В группе БИК тяжёлой формы, прогрессирующего течения, выявлена умеренная прямая корреляционная зависимость ($r=0,58$, $p<0,05$). В группе больных БИК средней степени тяжести ($r=0,32$, $p<0,05$) и в группе рецидива БИК ($r=0,28$, $p<0,05$) обнаружена слабая корреляционная зависимость. Прямое влияние высоких концентраций глюкокортикоидных гормонов на уровень нейтрофилов в крови подтверждают данные литературы (Гончаров Н.П., Колесникова Г.С., 2002; Adelroth E. et al., 1990, Munck A, Guyre RM, Holbrook N.J., 1984).

При оценке иммунологических параметров больных БИК в активной стадии заболевания выявлено достоверное повышение уровня лейкоцитов (по непараметрическому критерию Манна-Уитни, при $p<0,05$) за счёт увеличенного содержания нейтрофилов на фоне лимфоцитопении по сравнению с группой контроля. Выраженная лимфопения (15,2±3,5%; $p<0,05$) отмечена в группе БИК тяжёлой формой заболевания. В этой же группе обнаружена отрицательная корреляция между концентрацией глюкокортикоидных гормонов (по уровню экскреции свободного кортизола в суточной моче (1647,0±913,0; $p=0,0072$)) и уровнем лимфоцитов ($r= -0,83$, $p<0,05$).

При прогрессирующем течении заболевания, тяжёлой формы БИК лимфопения составила 22±3,3% ($p<0,05$) и выявлена слабая отрицательная корреляция ($r= -0,30$, $p<0,05$) с уровнем экскреции свободного кортизола в суточной моче (1223,6±679,2; $p=0,011$). В группах средней степени тяжести БИК и в группе рецидива БИК также отмечена слабая отрицательная корреляция ($r=-0,03$, $p<0,05$; $r=-0,01$, $p<0,05$ соответственно) между концентрацией глюкокортикоидов (1212±484,0; $p=0,008$; 812±320,0; $p=0,028$ соответственно) и уровнем лимфоцитов в крови (19,9±3,1%; 26±6,8%; $p<0,05$ соответственно). Таким образом, подтверждая данные литературы (Пыцкий В.И., 1974, Vames P.J., Liew F.Y., 1995; Niemke-C; Brunner-R. et al., 1995), можно говорить об отрицательном влиянии высоких концентраций глюкокортикоидных гормонов на уровень лимфоцитов в крови (формирование лимфопении).

В таблице (5) представлены изменения в показателях субпопуляций лимфоцитов и иммуноглобулинов у 47 больных БИК в сравнении с группой контроля (здоровые пациенты).

Таблица(5) Изменения в субпопуляциях лимфоцитов и иммуноглобулинов у больных БИК в активной стадии заболевания по сравнению с контрольной группой (M±s).

Показатели	Нормы	Контроль-ная группа N=12	БИК средней степени тяжести N=19	БИК тяжёлой формы N=11	БИК тяжёлой формы, прогрессирующее течение N=11	Рецидив БИК N=6
CD3+ лимфоциты, %	55-80%	67,5±7,5%	66,4±8,4% p=0.57	63±3,8%* p=0.028	65±6,6% p=0.07	75±5,3%* p=0.03
CD4+ (Т-хелперы), %	31-51%	41±5	36,0±6%* p=0.009	31,0±3,9%* p=0.0016	29,9±5,7%* p=0.008	47,3±5,7%* p=0.043
CD8+ (Т-супрессоры), %	19-40%	30±6	30,0±3% p=0.09	31,0±2,4% p=0.078	32,0±3,6% p=0.082	25,6±4,7% p=0.06
Индекс CD4+/CD8+	1,0-2,5	1,75±0,43	1,20±0,28* p=0.045	0,98±0,18* p=0.007	0,93±0,14* p=0.003	1,63±0,49 p=0.57
CD19+ (В-лимфоциты) %	5-19%	12±3,7	10,0±3,0% p=0.055	5,0±1,3%* p=0.001	6,0±1,6%* p=0.0011	8,0±2,0%* p=0.038
IgG мг/ %	900-1800	1350±237	1112,0±165* p=0.035	775± 90* p=0.001	936,7±187,0* p=0.003	957±172* p=0.003
IgA мг/ %	100-300	200,0±60,0	223,4±50 p=0.65	187±65,4 p=0.48	198,3±61,8 p=0.73	180±42,7 p=0.62
IgM мг/ %	80-250	156±55,2	137±43,0* p=0.042	110±32,4* p=0.03	180,9±40,5 p=0.065	120±39* p=0.038

*p<0,05- достоверные отличия с группой контроля; по непараметрическому критерию Манна - Уитни, программа «Statistica 4.5»

Таким образом, у больных БИК наблюдаются снижение лимфоцитов в субпопуляциях CD4+ (снижение клеточного иммунитета) и CD19+; иммуноглобулинов IgG и IgM (снижение активности гуморального звена). Данные изменения зависят от степени тяжести гиперкортицизма.

В следующей таблице представлены изменения в функциональной активности фагоцитов у больных БИК.

Таблица (6) Состояние фагоцитарной системы у 47 больных БИК в активной стадии заболевания (M±s).

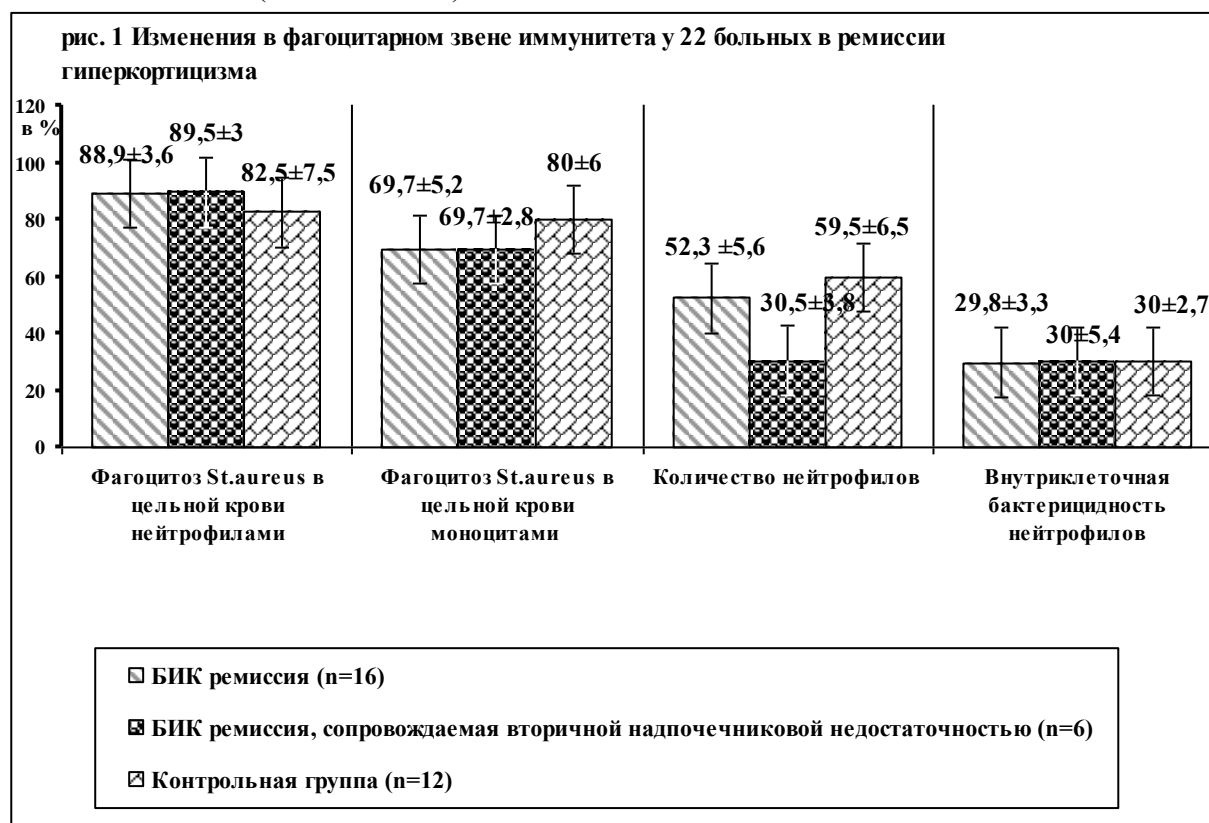
Показатели	Нормы	Контроль-ная группа N=12	БИК средней степени тяжести N=19	БИК тяжёлой формы N=11	БИК тяжёлой формы, прогрессирующего течения N=11	Рецидив БИК N=6
Количество нейтрофилов %	47-72%	59,5±6,5%	71,5±4,96 * p=0.003	77±4,3 * p=0.001	68,5±5,1* p=0.005	63,7±5,0 p=0.6
Фагоцитоз St.aureus в цел. крови нейтрофилами %	70-95	82,5±7,5%	80,3±7,9 p=0.07	78,3±9,4 * p=0.01	64,1±11,0* p=0.006	80,0±5,0 p=0.7
Фагоцитоз St.aureus моноцитами %	70-90	80±6%	76,4±6,1* p=0.008	81,7±9,5 p=0.07	57,4± 8,4* p=0.003	78,8±2,8 p=0.09
Спонтанная хе-миллюминесценция, mV/min	10-30	20±6	14,8±5,0 * p=0.004	17,3±6,3 * p=0.008	15,1±3,4 * p=0.0062	17,2±5,9* p=0.008
Индекс стимуляции	10-60	35±13,6	68,8±12,2* p=0.002	57,0±7,0 * p=0.0024	70,0±6,5 * p=0.001	58,2±4,6* p=0.004

Внутриклеточная бактерицидность нейтрофилов %	25-35%	30±2,7%	29,0±3,0% p=0.06	27,0±2,4%* p=0.0078	27,8±3,1%* p=0.003	26,4±3,0* p=0.007
Хемилюминесценция, индуцированная зимозаном, mV/min	100-300	200±60	338,6±93,3* p=0.008	309,0±81,0* p=0.011	388,4±56,0* p=0.0058	264±88,0 p=0.064

*p<0,01- достоверные отличия с группой контроля по непараметрическому критерию Манна-Уитни

Достоверно выявлено снижение фагоцитоза нейтрофилами и моноцитами *St.aureus* в цельной крови и снижение внутриклеточной бактерицидности нейтрофилов, наиболее выраженное в группах больных БИК тяжелой формой и прогрессирующим течением заболевания.

При изучении изменений в иммунном статусе 22 пациентов в ремиссии гиперкортицизма выявлено (рис.1), что у 16 пациентов с ремиссией заболевания наблюдались изменения в фагоцитарном звене иммунитета, в виде снижения фагоцитоза моноцитами *St.aureus* в цельной крови (<70% - у 12 человек, p=0.01). Обнаружено снижение CD19+ (В-лимфоциты) в 2 раза (6,9±2,0%,p=0.008; ≤5% - у 9 человек) без изменения концентраций иммуноглобулинов. Ремиссия заболевания наблюдалась в течение 3,3±2,8 (от 8 месяцев до 15 лет), средний возраст пациентов составил – 38±9 лет (от 19 до 50 лет).



У 6 больных в ремиссии гиперкортицизма, сопровождающейся вторичной надпочечниковой недостаточностью, также выявлено снижение фагоцитоза моноцитами *St.aureus* в цельной крови (<70% - у 4 больных, p=0.009). На фоне выраженной нейтропении (30,5±3,8; p=0.007) обнаружено повышение фагоцитарной активности нейтрофилов (p=0,01). Причина снижения количества нейтрофилов в крови у данной группы пациентов в 2 раза по сравнению с группой контроля (здоровые пациенты), возможно, связана с низким уровнем кортизола в крови. Также наблюдался лимфоцитоз (44,0± 7,7%, p=0.001; >37% - у 6 человек) и снижение В-лимфоцитов в 2 раза (6±2,0%,p=0.001; ≤5% - у 4 больных) без изменений в гуморальном звене иммунитета. Группа состояла из 6 женщин в возрасте 35,0±12,3 лет (от 16 до 49 лет). Вторичная надпочечниковая недостаточность была выявлена при повторном обследовании пациентов через полгода после оперативного лечения и/или протонотерапии.

Таким образом, у 73% (16/22) пациентов в ремиссии гиперкортицизма наблюдалось снижение фагоцитоза *St.aureus* моноцитами в цельной крови и В-лимфоцитов в 2 раза без изменения концентраций иммуноглобулинов у 59% (13/22).

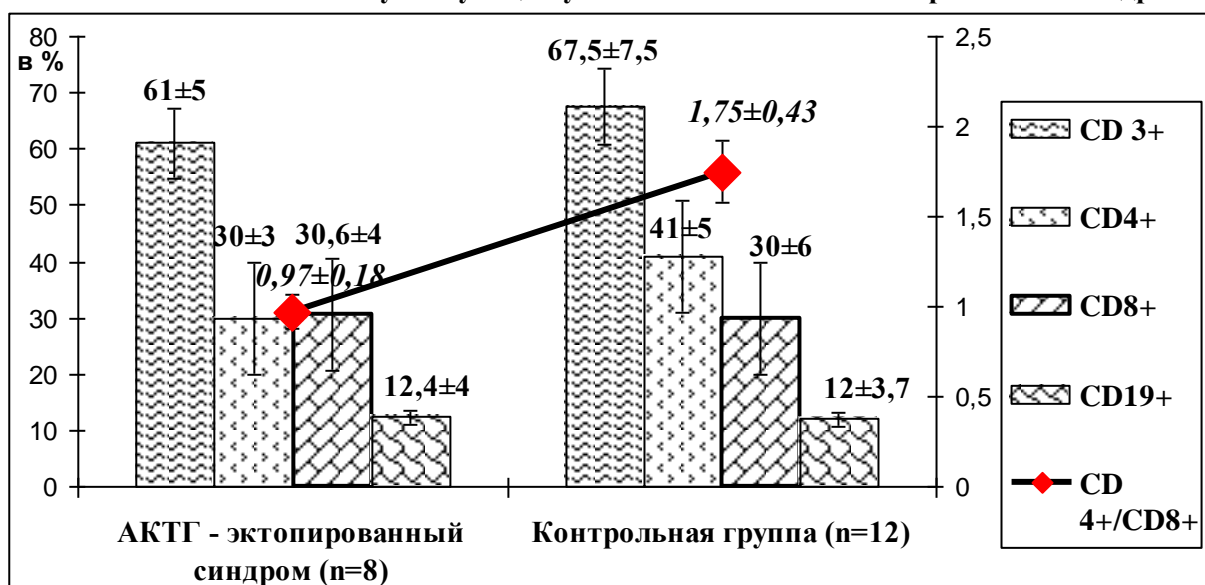
Результаты иммунологического обследования 10 больных (10 женщин, в возрасте от 16 до 55 лет; длительность заболевания - $4,5 \pm 0,8$ лет) с диагнозом синдром Иценко-Кушинга.

Обнаружены изменения в составе субпопуляций лимфоцитов: снижение количества CD4+ лимфоцитов ($36 \pm 4\%$, $p=0.017$; $<31\%$ - у 3 больных; 95%ДИ 0.067 0.652) без изменения уровня CD8+ ($31,6 \pm 3,5\%$, $p=0,9$) на этом фоне инверсия иммунорегуляторного индекса ($1,13 \pm 0,18$, $p=0,018$; $<1,0$ - у 3 больных; 95%ДИ 0.067 0.652). Снижение уровня В-лимфоцитов в 2 раза ($6,6 \pm 1,9\%$, $p=0,011$; $<5,0\%$ - у 4 больных; 95%ДИ 0.122 0.738) и концентрации иммуноглобулинов G ($1051 \pm 151,4$, $p=0.01$; <900 мг/% - у 4 больных; 95%ДИ 0.122 0.738) и M ($135 \pm 47,2$, $p=0.008$; <80 мг/% - у 2 больных; 95%ДИ 0.025 0.556). Выявлены изменения в функциональной активности фагоцитов: снижение фагоцитоза *St.aureus* нейтрофилами ($66,7 \pm 11\%$, $p=0.028$; $<70\%$ - у 5 больных; 95%ДИ 0.187 0.813) и моноцитами ($66,0 \pm 7\%$, $p=0.019$; $<70\%$ - у 7 больных; 95%ДИ 0.348 0.933), снижение внутриклеточной бактерицидности нейтрофилов ($27 \pm 2,0\%$, $p=0.027$; $<25\%$ - у 2 больных; 95%ДИ 0.025 0.556). При корреляционном анализе по Пирсону в данной группе больных обнаружена слабая прямая корреляционная зависимость ($r=0,27$, $p<0.05$) между высокой концентрацией глюкокортикоидных гормонов (по уровню экскреции свободного кортизола в суточной моче - 1028 ± 444 нмоль/л) и уровнем нейтрофилов ($63,2 \pm 5,2\%$) (показателем воспалительной реакции). Также обнаружена слабая отрицательная корреляция ($r= -0,10$, $p<0.05$) между концентрацией глюкокортикоидных гормонов (по уровню экскреции свободного кортизола в суточной моче) и уровнем лимфоцитов ($28 \pm 5,2\%$).

Результаты обследования 8 больных с АКТГ – эктопированным синдромом (5 женщин и 3 мужчин, в возрасте $32,0 \pm 10,6$ лет; длительность заболевания составила $-2,3 \pm 0,9$ лет).

При корреляционном анализе по Пирсону обнаружена прямая корреляционная зависимость между высокой концентрацией глюкокортикоидных гормонов (по уровню экскреции свободного кортизола в суточной моче) и высоким уровнем нейтрофилов (показателем воспалительной реакции) ($r=0,73$, $p<0.05$) в данной группе больных. Также обнаружена отрицательная корреляция между концентрацией глюкокортикоидных гормонов (по уровню экскреции свободного кортизола в суточной моче) и уровнем лимфоцитов ($r= -0,63$, $p<0.05$). При анализе иммунологических показателей у больных с АКТГ - эктопированным синдромом выявлены нарушения во всех звеньях иммунной системы по сравнению с контрольной группой. Изменения в составе субпопуляций лимфоцитов представлены на рисунке 2 ($M \pm s$, $p<0,05$).

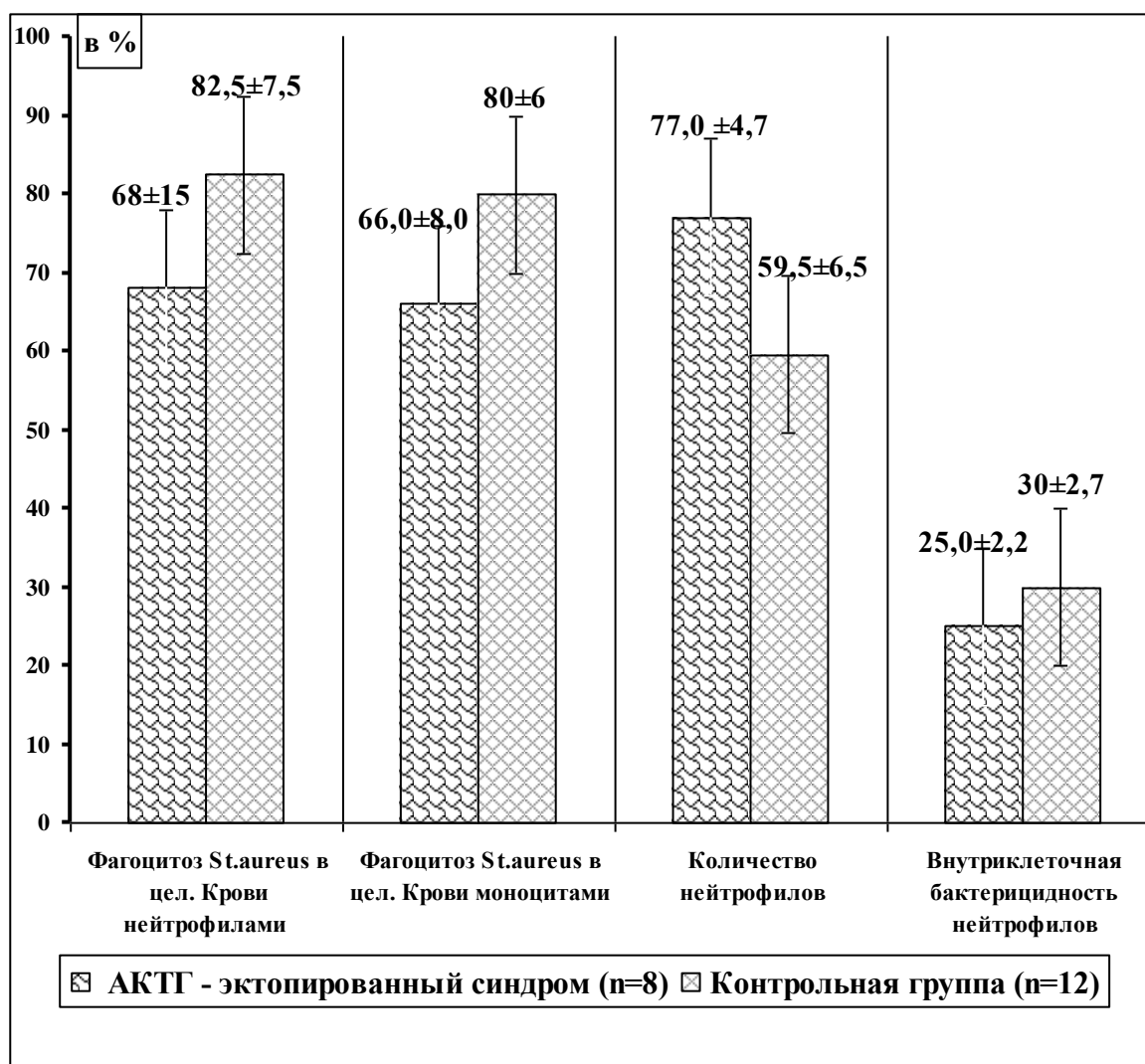
Рис.2. Изменения в составе субпопуляций у 8 больных АКТГ - эктопированным синдромом.



В популяционном составе лимфоцитов данной группы больных отмечается: уменьшение общего количества лимфоцитов, снижение количества CD3+-лимфоцитов; дисбаланс субпопуляционного состава иммунорегуляторных клеток - уменьшение количества CD4+ - лимфоцитов при относительно повышении количества CD8+ - клеток, на этом фоне инверсия иммунорегуляторного ин-

декса (<1 - у 5; 95% ДИ 0.245, 0.915). Нарушения в гуморальном иммунитете выражаются в виде уменьшения концентрации иммуноглобулинов G (< 900 мг/% - у 5/8; 95% ДИ 0.245, 0.915) и IgM (< 90 мг/% - у 3/8; 95% ДИ 0.085, 0.755) без изменения уровня В-лимфоцитов ($p>0,9$). Также как и в других группах эндогенного гиперкортицизма, преимущественные изменения обнаружены в фагоцитарном звене иммунитета (рис.3). Выявлено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов ($<70\%$ у 4/8больных; 95% ДИ 0.157, 0.843) и моноцитов ($<70\%$ у 5/8; 95% ДИ 0.245, 0.915) *St.aureus*, снижение внутриклеточной бактерицидности нейтрофилов ($<25\%$ у 4/8; 95% ДИ 0.157, 0.843).

Рис. 3. Изменения в фагоцитарной активности фагоцитов у 8 больных АКТГ-эктопированным синдромом.



С диагнозом «функциональный гиперкортицизм» на фоне ожирения и гипоталамического синдрома было обследовано 7 женщин и 3 мужчин, ИМТ = $44 \pm 7,5$ (от 32 до 56 кг/м²), средний возраст составил $26,8 \pm 5,8$ лет (от 18 до 36 лет), длительность заболевания - от 3-х до 10 лет. В данной группе больных при корреляционном анализе по Пирсону не обнаружено достоверных корреляционных зависимостей между концентрацией глюкокортикоидных гормонов и уровнями нейтрофилов и лимфоцитов ($r=0,21$, $r=0,17$ соответственно, $p>0.05$).

При анализе иммунологических параметров больных функциональным гиперкортицизмом основные изменения выявлены в фагоцитарном звене иммунитета.

В отличие от больных ЭГ, где выявлено снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов *St.aureus*, в группе больных функциональным гиперкортицизмом обнаружено повышение фагоцитарной активности нейтрофилов *St.aureus* (выше $> 93\%$ - у 5 больных; 95% ДИ 0.187, 0.813), но на фоне сниженной внутриклеточной бактерицидности нейтрофилов (ниже $<25\%$ - у 4-х боль-

ных; 95% ДИ 0.122, 0.738). Изменения в субпопуляциях лимфоцитов представлены в виде снижения уровня субпопуляции клеток CD8+ ($27,8 \pm 4,2\%$; $p=0,048$) без изменения количества CD4+ лимфоцитов ($39,8 \pm 4,7\%$; $p=0,38$), что отличает данную группу больных от групп эндогенным гиперкортицизмом. В показателях гуморального иммунитета выявлено повышение концентрации иммуноглобулинов М (IgM > 250 мг/% – у 3-х пациентов; 95%ДИ 0.067 0.652) и повышение G (IgG > 1500 мг/% – у 5 пациентов; 95%ДИ 0.187 0.813) без изменения уровня В-лимфоцитов ($11,0 \pm 3\%$, $p=0,78$), что отличается от групп больных с эндогенным гиперкортицизмом, где концентрация иммуноглобулинов, особенно IgG, снижена, а при длительном течении гиперкортицизма отмечалось снижение В-лимфоцитов (особенно в группах больных СИК, БИК тяжёлой формой и тяжелой формой прогрессирующего течения), при этом при АКТГ - эктопированном синдроме, уровень В-лимфоцитов остался без изменений ($12,4 \pm 4,0\%$, $p=0,9$).

Оценка функциональной активности комплемента у больных болезнью Иценко-Кушинга и функциональным гиперкортицизмом

Дефицит компонентов системы комплемента способствует повышенной чувствительности организма к инфекциям, возникновению злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний (Ройт А., Бростофф Д., Мейл Д., 2000 г.).

Таблица(7) Показатели компонентов системы комплемента в обследуемых группах больных, (M±s).

Параметры	Норма	Контроль-ная группа (здоровые пациенты)	БИК средней степени тяжести	БИК тяжёлой формы и прогрессирующего течения	БИК ремиссия	Функциональный гиперкортицизм
Количество больных		8	9	8	7	7
Возраст		30,0±3,5	29,1±6,5	35,0±8,75	38,6±9,5	29±7,2
C1q	4-16	10,0±3,4	13,4±5,2*	17,8±7,0*	14,1±3,3	17,6±5,5*
C1-ингибитор	15-35	24,3±5,1	38,6±11,5*	42,1±13,4*	39,1±10,4 *	27,2±5,52
C3	80-150	115±17,0	197,2±62,2*	199,0±63,0*	207,4±72,9*	284,8±30,9*
C4	18-70	42,3±15,7	55,0±21,8	76,1±14,1*	49,7±22,6	73,8±15,5*
C5	6-30	19,3±7,1	10,8±4,5*	5,4±3,7*	14,6±7,3	14,4±9,2
Функциональная Активность комплемента (CH₅₀)	3,6-6,5	5,1±0,8	5,9±0,9	6,9±0,5*	5,6±0,6	6,2±0,62*

* $p < 0,01$ достоверно с группой контроля программа “Statistica 4.5”;

При анализе изменений в системе комплемента в группе **БИК средней степени тяжести** выявлено: снижение C1q компонента комплемента, за счёт повышения C1-ингибитора, обнаружено повышение C3 компонента и снижение C5-компонента комплемента, без повышения функциональной активности комплемента, что, косвенно, свидетельствует о предрасположенности данных пациентов к развитию инфекционных заболеваний и способствует частому возникновению дерматитов. В группе **БИК тяжёлой формы** выявлено: повышенное содержание компонентов системы комплемента C1- C4 (особенно C3 и C4 в 1,5 раза) и сниженный уровень компонента C5 в 3 раза на фоне повышенной функциональной активности комплемента. Таким образом, в данной группе больных происходит активация комплемента как по классическому, в том числе лектиновому пути, который запускается независимо от антител (высокий уровень C1q), так и по альтернативному пути (высокий уровень C3). Всё это свидетельствует о высокой активности грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибковой и вирусной инфекции у данных больных. В определённых условиях системная активация комплемента может играть отрицательную роль, так как приводит к образованию больших количеств анафилатоксинов C3a и C5a, которые вызывают активацию и дегрануляцию нейтрофилов, базофилов и тучных клеток, что обуславливает повреждение тканей. В обследуемой группе больных выявлен дефицит компонента C5, возможно, поэтому воспалительная реакция в данном случае отсутствует.

В ремиссии заболевания отмечено повышение уровня С1- ингибитора и С3 компонента комплемента в 1,5 раза, что свидетельствует об активации комплемента по альтернативному пути.

При оценке изменений в компонентах комплемента группы больных функциональным гиперкортицизмом обнаружено следующее: высокая концентрация компонентов комплемента С1q, С3, С4, на фоне нормального уровня С5 и повышенной функциональной активности комплемента.

Таким образом, повышенная функциональная активность комплемента наблюдается в группе БИК тяжёлой формой и функциональным гиперкортицизмом, что свидетельствует о наличии воспалительных процессов у данных больных. Клинически у таких больных наблюдается повышенная восприимчивость к рецидивирующим гнойным бактериальным инфекциям.

Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии больных с эндогенным гиперкортицизмом в активной стадии заболевания

Из группы 87 больных эндогенным гиперкортицизмом было выделено 45 человек, в возрасте от 20 до 46 лет, в активной стадии заболевания, имевших клинику вторичного иммунодефицита и готовившихся к оперативному лечению (адренал- и/или аденом- эктомии). Пациенты были разделены на 3 группы по мере поступления в клинику и им проведено динамическое клинко - иммунологическое обследование при включении в комплексное лечение иммуномодуляторов «Полиоксидоний» и «Ликопид». Комплексное лечение включало в себя лекарственную терапию (ингибиторы стероидогенеза (оримитен, низорал), антибиотикотерапию по показаниям), хирургическую и лучевую терапию.

В первой группе больных (18 человек, в возрасте $36,4 \pm 7,4$ лет) выявлены следующие клинические симптомы вторичного иммунодефицита: распространённая пиодермия - у 11(61%), грибковые инфекции - у 2 больных (11%), хронический пиелонефрит – у 10 (55,5%), воспалительные процессы органах малого таза – у 7 (38,8%), длительно незаживающие раны - у 7(39%).

После включения **полиоксидония** в комплексную терапию больных ЭГ был проведен анализ изменений клинической картины симптомов вторичного иммунодефицита. Выявлено быстрое купирование симптомов интоксикации (по лейкоцитарному гематологическому показателю). В течение одного месяца применения полиоксидония у 11 больных ЭГ, имевших распространённую пиодермию, уменьшилась гиперемия, снизилось количество гнойных угревых высыпаний на теле. В течение 2-3-х недель (в среднем 18 дней) отмечалось уменьшение площади участков некроза, очищение крупных язв и появление элементов грануляций в области трофических язв и послеоперационных ран, рубцевание мелких язв. У больных, не получавших иммуномодуляторы, заживление ран длилось в 1,5 раза дольше. В течение 5-7 дней происходило купирование симптомов обострения хронического пиелонефрита и других воспалительных процессов. Все больные, получавшие полиоксидоний, субъективно отмечали улучшение общего самочувствия, улучшение настроения, что, возможно, связано с детоксикационным действием препарата. Побочных или аллергических реакций не наблюдалось.

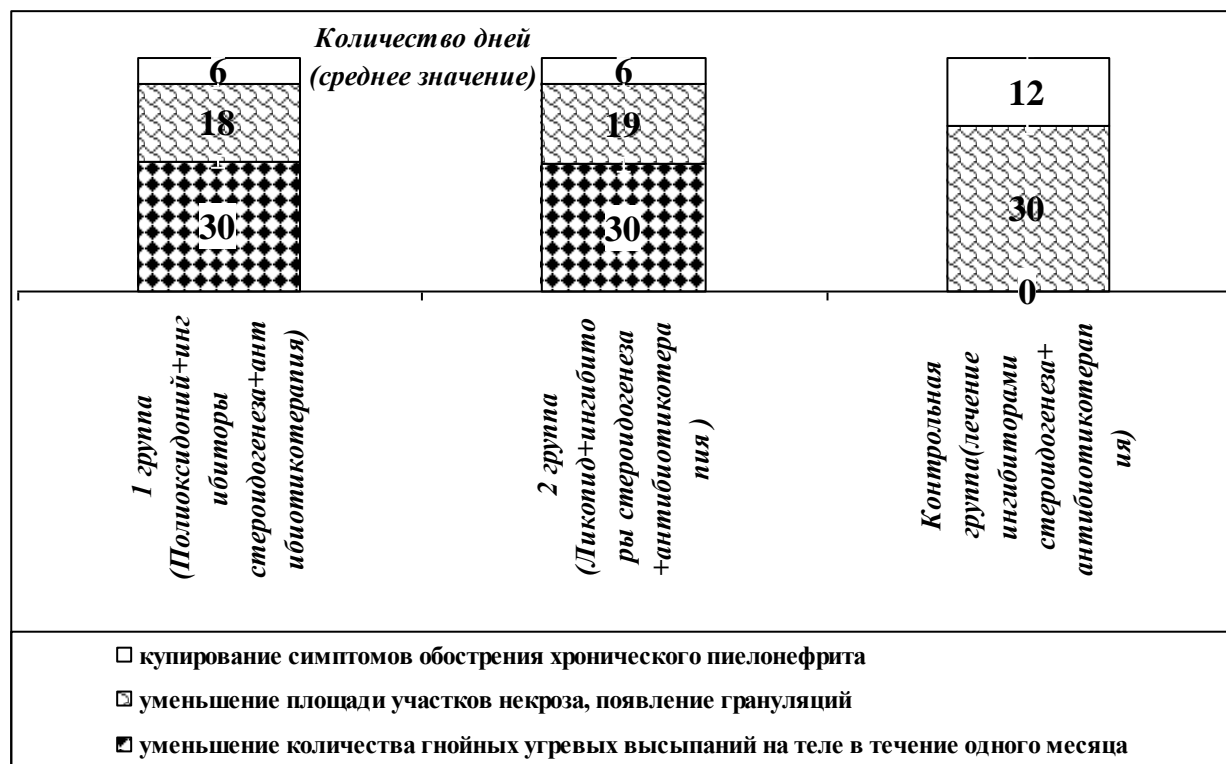
При оценке клинических симптомов вторичного иммунодефицита **во второй группе больных** ЭГ (15 человек; в возрасте $31,3 \pm 5,7$ лет) выявлено следующее: распространённая пиодермия – у 10 (67%), грибковые инфекции - у 3 больных (20%), хронический пиелонефрит – у 9 человек (60%), воспалительные процессы органах малого таза – у 5 (33,3%), длительно незаживающие раны - у 5 больных (33%).

На фоне включения в комплексную терапию ликопида во второй группе больных отмечено: у 5 пациентов, имевших трофические язвы, уменьшение болевого синдрома в покое, репарацию трофических нарушений в течение 18-20 дней (уменьшение площади участков некроза и появление грануляций, рубцевание мелких язв). По срокам рубцевания и эпителизации ран отличий в первой и во второй группах больных не выявлено, т.е. в 1,5-2 раза сокращались сроки лечения при включении иммуномодуляторов в комплексную терапию. На фоне приёма ликопида в течение одного месяца у всех больных отмечалось значительное сокращение количества гнойных угревых высыпаний на теле и уменьшение гиперемии. Как и в первой группе, купирование симптомов обострения хронического пиелонефрита и других воспалительных процессов происходило в течение 6-7 дней. Побочные эффекты в виде повышения температуры тела наблюдались у 3-х пациентов на третий день приёма ликопида, у одной больной 20 лет до 38°C , у 2-х больных 39 и 43 лет до $37,2^{\circ}\text{C}$, что не потребовало отмены препарата, температура нормализовалась на 10-ый день приёма ликопида. Аллергических реакций не наблюдалось. Субъективно больные отмечали улучшение общего состояния.

Сравнение по срокам купирования клинических симптомов вторичного иммунодефицита при включении в комплексную терапию больных ЭГ иммуномодуляторов представлено на рис.4.

В контрольной группе (12 человек, в возрасте - $35,5 \pm 8,2$ лет) выявлены следующие клинические симптомы вторичного иммунодефицита: распространённая пиодермия – у 7(58%) человек, грибковые инфекции у 2 (17%), хронический пиелонефрит – у 8 человек (66,7%), воспалительные процессы органов малого таза – у 4(33%) человек, длительно не заживающие раны - у 4 (33%).

Рис.4 Сравнение клинической эффективности использования иммуномодуляторов в комплексной терапии больных эндогенным гиперкортицизмом



В контрольной группе количество угревых высыпаний на теле и цвет кожи лица в течение одного месяца лечения ингибиторами стероидогенеза оставались без изменений. Для уменьшения площади участков некроза и появления элементов грануляций в области трофических язв и послеоперационных ран требовалось от 20 до 35 дней (в среднем 30 дней). На купирование симптомов обострения хронических вяло текущих инфекций в среднем требовалось от 10 до 14 дней. По сравнению с группами больных, пролеченных иммуномодуляторами, купирование симптомов хронического пиелонефрита в контрольной группе длилось в 1,5 раза дольше.

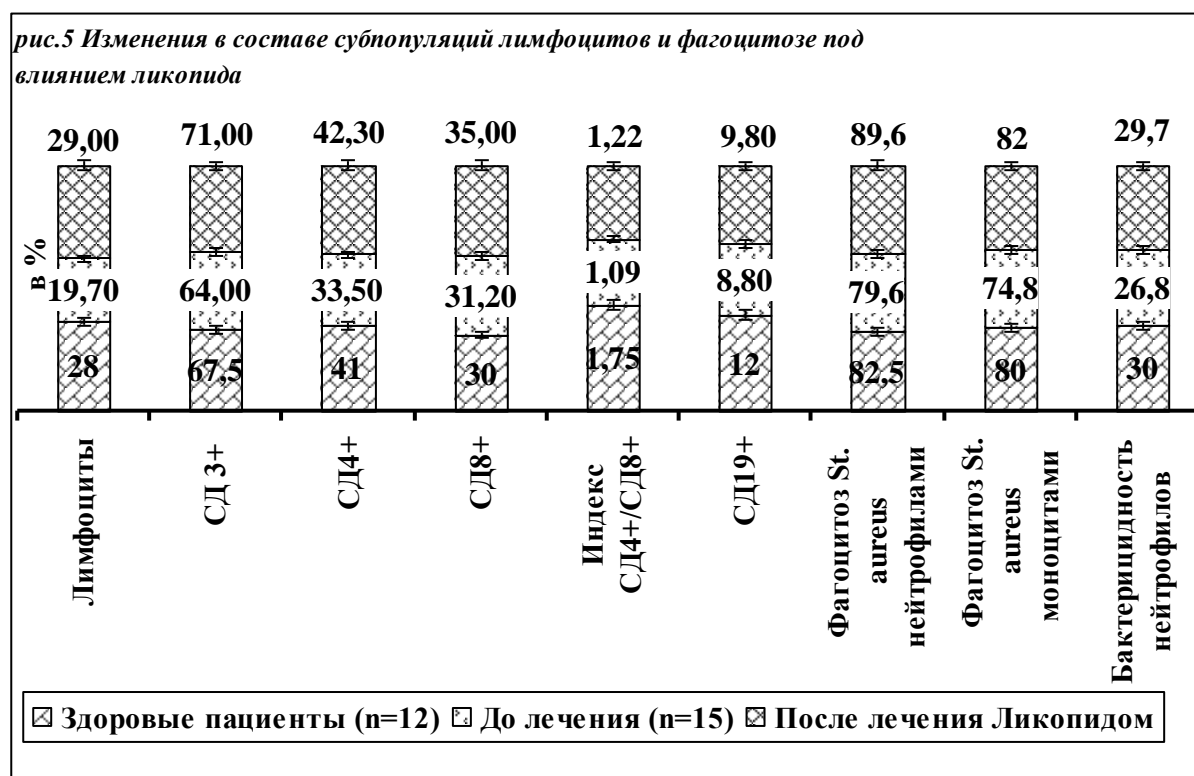
Во всех трёх обследуемых группах больных наблюдались длительные, упорно рецидивирующие инфекции, свидетельствующие об истощении защитных механизмов организма. Включение в комплексную терапию иммуномодуляторов позволило сократить сроки лечения инфекций в 1,5-2 раза.

При сравнении первичных иммунных статусов по основным показателям достоверных различий между группами выявлено не было. При обследовании в динамике выявлены достоверные различия в показателях до и после лечения в каждой из групп больных ЭГ.

При анализе повторного иммунного статуса в **первой группе** больных ЭГ, пролеченных полиоксидонием (по 6 мг, №10), по сравнению с первичным иммунным статусом (до лечения), выявлено: тенденция к снижению лейкоцитоза (с 10665 ± 1711 до $9726,7 \pm 1752$, $p > 0.06$) за счёт снижения уровня нейтрофилов в крови (с $72,9 \pm 2,7\%$ до $63,0 \pm 5,6\%$, $p < 0.002$); нормализация уровня лимфоцитов (с $20,2 \pm 2,8\%$ до $28,0 \pm 4,4\%$, $p < 0.001$). В составе субпопуляций лимфоцитов обнаружено повышение относительного содержания CD3+ лимфоцитов (с $65,0 \pm 5,0\%$ до $71 \pm 6,0\%$, $p < 0.02$). Повышается иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8+ (с $1,1 \pm 0,19$ до $1,48 \pm 0,31$, $p < 0.003$) за счёт увеличения концентрации CD4+ - лимфоцитов (с $34 \pm 4,0\%$ до $43 \pm 5,0\%$, $p < 0.03$) без изменения количества CD8+ клеток, что свидетельствует об активации клеточного звена иммунитета. Также нормализуется уровень В-лимфоцитов (CD19+) (с $7 \pm 2,0\%$ до $9 \pm 2,0\%$, $p < 0.03$). Под влиянием полиокси-

дония нормализуется фагоцитарная активность нейтрофилов (с $73 \pm 15,0\%$ до $82 \pm 9,0\%$, $p < 0,05$) и моноцитов (с $72 \pm 11,0\%$ до $75 \pm 8,0\%$, $p < 0,07$), повышается внутриклеточная бактерицидность нейтрофилов (с $25,0 \pm 3,0\%$ до $29,0 \pm 3,0\%$, $p < 0,02$). Анализ функциональной активности нейтрофилов показал, что полиоксидоний снижает уровень спонтанной хемилюминесценции ($16,6 \pm 5,4$ до $14,6 \pm 3,7$, $p < 0,04$), одновременно снижая индекс стимуляции (с $72,0 \pm 9,7$ до $63,7 \pm 8,4$, $p < 0,02$). Повышенный уровень индуцированной люминол - зависимой хемилюминесценции нейтрофилов остаётся без изменений ($380 \pm 79,0$ и $382 \pm 68,2$, $p > 0,6$). С помощью хемилюминесценции регистрируются внеклеточные активные формы кислорода, таким образом полиоксидоний подавляет образование внеклеточных форм кислорода, что можно рассматривать как положительный эффект иммуномодулятора и подтверждает антиоксидантное действие полиоксидония, так как их избыточное образование лежит в основе повреждающего действия активированных нейтрофилов на различные ткани и органы.

При оценке повторного иммунного статуса, после курса ликопида (по 10 мг, №10), больных **второй группы** выявлено снижение уровня лейкоцитоза на фоне уменьшения количества нейтрофилов (с $76 \pm 7,7\%$ до $65 \pm 4\%$, $p < 0,01$), нормализация уровня лимфоцитов (с $19,7 \pm 3\%$ до $29 \pm 5,7\%$, $p < 0,03$), что говорит об активации иммунной системы. Изменения в составе субпопуляций лимфоцитов и активация фагоцитоза St.aureus нейтрофилами и моноцитами под влиянием ликопида представлены на рис.5.

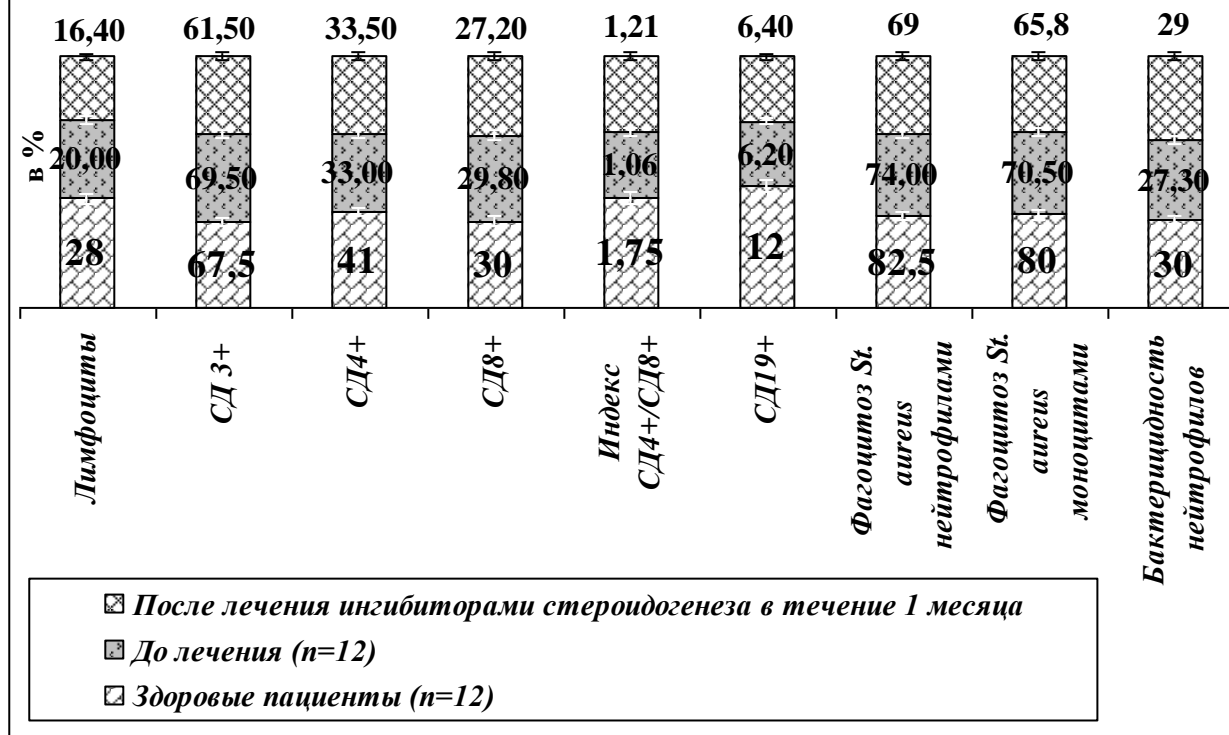


Влияние ликопида на образование внеклеточных активных форм кислорода нейтрофилами сходно по действию с полиоксидонием. Выявлено снижение повышенного образования активных форм кислорода фагоцитами в условиях метаболической реактивности (индуцированной зимозаном хемилюминесценции) (с 388 ± 18 до $305 \pm 36,7$; $p < 0,02$) и спонтанной ЛХЛ (с 17 ± 2 до $14,4 \pm 4$; $p < 0,04$) на этом фоне инверсия индекса стимуляции (с 71 ± 10 до $56 \pm 3,4$; $p < 0,001$).

При анализе повторного иммунного статуса **контрольной группы** больных ЭГ на фоне терапии ингибиторами стероидогенеза (низорал, оримитен) и антибиотикотерапии выявлена тенденция к снижению уровня лейкоцитоза на фоне уменьшения количества нейтрофилов (с $73 \pm 1,6$ до $64 \pm 6,9$, $p < 0,05$) и отмечено дальнейшее падение уровня лимфоцитов (с $20 \pm 1,5\%$ до $16,4 \pm 4,2\%$, $p < 0,02$). Влияние ингибиторов стероидогенеза на состав субпопуляций лимфоцитов, бактерицидность и фагоцитоз St.aureus нейтрофилами и моноцитами представлено на рис.6.

В контрольной группе больных ЭГ обнаружено дальнейшее снижение CD3+ лимфоцитов ($p < 0,01$) и фагоцитоза St.aureus нейтрофилами ($p < 0,009$) и моноцитами ($p < 0,05$).

рис.6 Изменения в составе субпопуляций лимфоцитов и фагоцитоза под влиянием ингибиторов стероидогенеза



Выявленное снижение общего количества лимфоцитов и дальнейшее ухудшение фагоцитарной активности фагоцитов, может приводить к хронизации воспалительных процессов у таких больных.

ВЫВОДЫ:

1. При клиническом обследовании 65 больных эндогенным гиперкортицизмом в активной стадии заболевания в 81,5% (53/65) случаев обнаружены симптомы вторичного иммунодефицита. Преобладающими клиническими проявлениями, которого являются: рецидивирующая инфекция (в виде хронического пиелонефрита в 46% (30/65) случаев и воспалительных процессов органов малого таза в 35,3% (23/65) случаев), кожная патология в виде распространённой пиодермии в 44,6% (29/65) наблюдений.
2. При иммунологическом обследовании у больных с длительным (течение свыше 4-х лет) и тяжёлым эндогенным гиперкортицизмом выявлено снижение активности клеточного звена иммунитета: лимфопения, снижение уровня CD4+ - клеток при относительном повышении уровня CD8+-лимфоцитов, инверсия иммуnoreгуляторного индекса (CD4+/CD8+).
3. У всех больных эндогенным гиперкортицизмом наблюдались нарушения в фагоцитарной системе иммунитета: нейтрофилия, снижение фагоцитоза *St.aureus* нейтрофилами и моноцитами, и внутриклеточной бактерицидности нейтрофилов. У 73% больных в ремиссии заболевания не отмечено восстановления фагоцитарной активности моноцитов.
4. При эндогенном гиперкортицизме обнаружены изменения в гуморальном звене иммунитета, зависящие от тяжести гиперкортицизма и длительности кортизолемии и характеризующиеся снижением количества В-клеток, концентрации иммуноглобулинов G и M, (наиболее выражено снижение IgG при тяжёлой форме и прогрессирующем течении БИК). В ремиссии гиперкортицизма наблюдается снижение В-лимфоцитов в 2 раза без изменения концентраций иммуноглобулинов.
5. В группе БИК тяжёлой формой выявлено снижение в 3 раза уровня компонента комплемента C5 и повышение функциональной активности комплемента, что свидетельствует об активности грамположительных и грамотрицательных бактерий у таких больных и рецидивирующем течении гнойных бактериальных инфекций.

6. В группе больных функциональным гиперкортицизмом обнаружены проявления иммунной недостаточности, которые протекают в 80% в виде сочетанных форм распространённой гнойной кожной инфекции бактериального генеза. У данных больных выявлена активация фагоцитарного и гуморального звеньев иммунной системы и повышение функциональной активности комплемента.
7. Включение в комплексную терапию эндогенного гиперкортицизма иммуномодуляторов «Полиоксидоний» и «Ликопид» улучшает течение гнойно-воспалительных процессов, способствует снижению их тяжести, сокращает сроки купирования симптомов хронического пиелонефрита и заживление трофических нарушений. Под влиянием иммуномодуляторов восстанавливаются пониженные уровни CD3+ и CD4+ лимфоцитов в периферической крови, повышается уровень В-лимфоцитов, активизируется поглотительная активность фагоцитов *St.aureus* в крови, усиливается образование активных форм кислорода, повышается бактерицидность нейтрофилов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно включение в стандарты диагностики больных эндогенным гиперкортицизмом в активной стадии заболевания исследование исходного иммунного статуса (определение общего количества лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, субпопуляций Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, уровня IgA, IgM, IgG, фагоцитоза *St.aureus* в крови), затем контроль выявленных нарушений после курса проведенной терапии.
2. Исследование иммунного статуса у больных функциональным гиперкортицизмом при наличии клиники вторичного иммунодефицита для возможной дальнейшей коррекции выявленных нарушений.
3. Учитывая характер поражения иммунной системы у больных эндогенным гиперкортицизмом, т.е. наибольшие изменения в макрофагально - моноцитарной системе и снижение активности клеточного иммунитета, рекомендуется использование следующих иммунопатогенетических средств иммунокоррекции:
 - ✓ Полиоксидоний - сополимер N-окиси 1,4 этиленпиперазина и (N-карбоксиэтил)-1,4-этиленпиперазиния бромида («Иммафарма», Россия) в дозе от 6 до 12 мг, в/м, через день, № 10
 - ✓ Ликопид– N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетил-мурамилаланин-D-изоглутамин («Пептек», Россия) в дозе 10 мг, per os, через день, № 10

Через 6 месяцев рекомендуется повторить исследование иммунного статуса и провести мониторинг клинических проявлений гиперкортицизма, при необходимости провести повторный курс иммуномодуляторов по выше приведённой схеме.

4. Рекомендуется применение иммуномодулятора - Ликопида у больных с вялотекущими заболеваниями, при обнаружении изменения в фагоцитарном звене иммунитета. Иммуномодулятор - Полиоксидоний рекомендуется назначать при наличии выраженных признаков интоксикации в сочетании с антибактериальной терапией, при выявлении поражения фагоцитарного и клеточного звеньев иммунитета.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. «Применение полиоксидония у пациентов эндогенным гиперкортицизмом» // Марова Е.И., Бельченко Л.В., Мановицкая А.В., Шульженко А.Е.; Сборник тезисов VII конгресса «Человек и Лекарство», М. 2002г., стр.256
2. «Возможности коррекции иммунологических нарушений при гиперкортицизме» (Лекция), (в помощь практическому врачу) Дедов И.И., Марова Е.И., Бельченко Л.В., Мановицкая А.В. // «Проблемы Эндокринологии» 2002г., № 6, стр.35-38.
3. «Оценка иммунологических нарушений у больных с эндогенным и функциональным гиперкортицизмом» // Мановицкая А.В., Шульженко А.Е., Бельченко Л.В., Никанкина Л.В., Марова Е.И. // «Иммунология», 2003г., №5, том 24, стр. 282-286.
4. “Immune disorders at patients with endogenous hypercortisolism” Manovitskaya A.V., Belchenko L.V., Marova E.I., Shulgenko A. Ye. // 10th Meeting ENEA Munich, september, 2002, p. 71.
5. “Immune modulating treatment at patients with endogenous hypercortisolism and symptoms of secondary immunodeficiency” A.V. Manovitskaya, L.V. Belchenko, A.Ye. Shulzhenko, E.I. Marova // 6th European Congress of Endocrinology, LYON, april, 2003, P0065
6. “Immune parameters of patients with endogenous and functional hypercortisolism” A.V. Manovitskaya, E.I. Marova, L.V. Belchenko, A.Ye. Shulzhenko// 6th European Congress of Endocrinology, LYON, april, 2003, P0066
7. «Phagocytosis at patient with endogenous and functional hypercortisolism» A.V.Manovitskaya, L.V. Nikankina, A.Ye. Shulzhenko, L.V. Belchenko // 6th European Congress of Endocrinology, LYON, april, 2003, P0676.