

ISSN 0044—1961

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ Беларуси



ИЮНЬ
6/1992

Ю. М. ДОСИН, В. И. КУРЧЕНКОВА

ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ СИСТЕМОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Лаборатория коллагенозов (научный руководитель — профессор Г. П. Матвейков) Минского медицинского института

Реферат. Исследован гормональный спектр крови у 108 больных системной красной волчанкой и 80 больных системной склеродермией, 103 доноров. Проведен анализ частоты побочных реакций и осложнений терапии глюкокортикоидами, изучены изменения гормонального спектра крови при возникновении побочных реакций и осложнений в процессе непрерывной терапии преднизолоном. Установлена зависимость угнетения гипофизарно-кортикоидной системы от дозы и длительности приема глюкокортикоидов.

Библиогр.: 6 назв. Табл. 2. Ил. 1.

Ключевые слова: системная красная волчанка, системная склеродермия, гормоны, глюкокортикоидная терапия.

Мощное противовоспалительное и иммунодепрессивное действие глюкокортикоидных гормонов сделало их препаратами первого ряда в терапии диффузных болезней соединительной ткани с выраженной клинико-лабораторной и иммунологической активностью [6].

Использование фармакологических доз глюкокортикоидов, создающих в крови концентрации в десятки и сотни раз превышающие уровень их естественного аналога — кортизола, ведет в процессе непрерывного лечения к глубокому подавлению гипоталамо-гипофизарно-кортикоидной сис-

темы и смещению существующего равновесия других гормональных систем [2].

Возникающий в результате приема глюкокортикоидов стойкий гормональный дисбаланс в клинике проявляется в виде побочных реакций и осложнений гормонального лечения: синдрома Иценко — Кушинга, стероидного диабета, гипокортицизма, расстройства менструального цикла, снижения сопротивляемости к инфекциям и других неблагоприятных последствий.

Для клинициста, руководствующегося основным правилом терапии: «Не вреди!», представляет принципиальный интерес возможность осуществления контроля за состоянием гипофизарно-кортикоидной системы и реакцией других гормональных систем в ответ на лечение глюкокортикоидами. Соблюдение этого принципа приобретает особое значение при проведении непрерывной глюкокортикоидной терапии системной красной волчанки и системной склеродермии — патологий, при которых возможности гипофизарно-надпочечниковой системы ограничены [1, 3, 5].

Целью нашего исследования было изучение уровня базальной секреции адренокортикотропного гормона и кортизола крови у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией, а также изменений гормонального спектра крови при возникновении побочных реак-

ций и осложнений в процессе непрерывной терапии преднизолоном (метилпреднизолоном).

Материал и методы

Нами исследован гормональный спектр крови, включающий адренокортикотропный гормон, кортизол, фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, пролактин, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, тиреотропный гормон, тироксин, трийодтиронин, инсулин. При проведении радиоиммунного гормонального анализа были использованы наборы отечественного и зарубежного производства.

Обследованы 108 больных системной красной волчанкой и 80 больных системной склеродермией. В качестве контроля использованы данные обследования 103 доноров.

Результаты и обсуждение

Данные обследования больных представлены в таблице 1. Как видно, побочные реакции и осложнения после приема преднизолона имели место у 47 больных системной красной волчанкой (43,5%), причем у 8 человек они носили сочетанный характер. При системной склеродермии неблагоприятные последствия

гормонального лечения наблюдались только у 13 больных (16,25%), у 1 из них отмечены две побочные реакции. Наиболее частыми побочными реакциями и осложнениями были аменорея, синдром Иценко—Кушинга, стероидный диабет, гормонозависимость (синдром отмены).

В основном полученные результаты совпадают с литературными данными [2].

В общей цепи патогенетических механизмов побочные реакции и осложнения терапии преднизолоном являются следствием подавления функции гипофиза и коры надпочечников и вызванного им смещения гормонального равновесия организма.

С учетом вышесказанного одной из задач нашего исследования была оценка уровня подавления гипофизарно-кортикоидной системы, который определяет вероятность развития гипокортицизма, а также других побочных реакций и осложнений глюкокортикоидной терапии. Для этого у обследованных больных была изучена базальная концентрация адренокортикотропного гормона и кортизола крови в зависимости от двух основных факторов, определяющих в данной работе уровень ингибции гипофизарно-кортикоидной системы (от суточной дозы преднизолона и длительности его приема).

На основе предварительных исследований дозовой зависимости подавления

Таблица 1

Частота побочных реакций и осложнений глюкокортикоидной терапии у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией

Побочный эффект, осложнение	Системная красная волчанка (n=108)		Системная склеродермия (n=80)	
	абс.	%	абс.	%
На систему гипофиз—гонады				
аменорея	28	25,9	6	7,5
На гипофизарно-кортикоидную систему:				
синдром Иценко—Кушинга	11	10,2	1	1,3
гормонозависимость (синдром отмены)	4	3,7	1	1,3
Метаболические осложнения:				
стероидный диабет	4	3,7	2	2,5
ожирение	1	0,9	1	1,3
стероидная спондилопатия	1	0,9	—	—
асептический некроз костей	2	1,9	3	3,8
Инфекционные осложнения	2	1,9	3	3,8
Желудочно-кишечные осложнения:				
стероидная язва	2	1,9	—	—
Всего	55	50,9	14	17,5

лись только
з них отме-
более час-
и осложне-
Иценко —
ормонозави-

результаты
ными [2].
ских меха-
осложне-
являются
гипофиза
анного им
весия ор-

одной из
ла оценка
кортикоид-
едляет ве-
а, а так-
и ослож-
ни. Для
ых была
а адрено-
изола кро-
основных
ой работе
ортикоид-
и предни-
а).
исследо-
давления

лица 1

дермия

%

7,5

1,3

1,3

2,5

1,3

8

8

5

гипофизарно-кортикоидной системы под влиянием глюкокортикоидов все больные были разделены на 2 подгруппы по дозе принимаемого преднизолона: до 20 мг/сут и свыше 20 мг/сут и на 4 группы по длительности их приема: до 1 года, до 2 лет, до 3—5 и свыше 5 лет. Разделение больных на подгруппы с неравными интервалами времени приема глюкокортикоидов было вызвано интересом к тем изменениям, которые происходят в гипофизарно-кортикоидной системе в первые два года терапии гормонами.

Обобщая результаты исследования зависимости угнетения гипофизарно-кортикоидной системы от дозы и длительности приема глюкокортикоидов (рис.), следует отметить две тенденции.

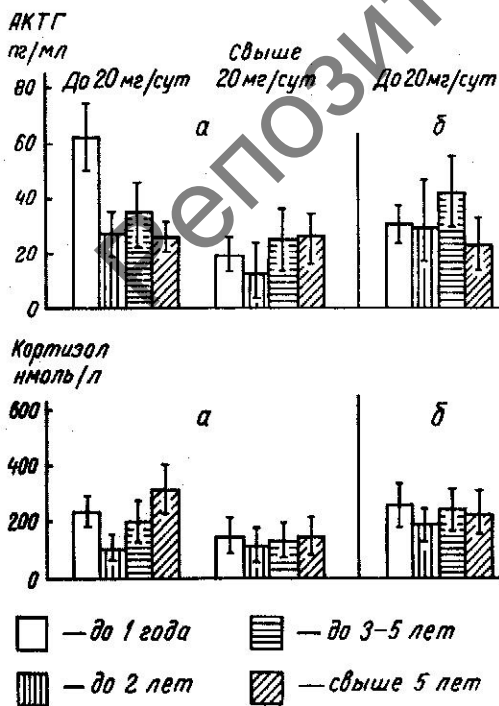
Первая тенденция отражала общезвестную закономерность дозозависимого подавления глюкокортикоидами функции гипофиза и коры надпочечников. С увеличением дозы принимаемого преднизолона у больных увеличивалась статистическая достоверность снижения базальной концентрации адренокортикотропного гормона и кортизола крови по сравнению с показателями донорской группы (кортизол $430,9 \pm 13,4$ нмоль/л; $p < 0,05 - 0,001$). Максимальное угнетение гипофизарно-кортикоидной системы наблюдалось у больных системной красной волчанкой после

проведения пульс-терапии ($n=5$; кортизол $45,4 \pm 12,9$ нмоль/л).

Вторая тенденция, связанная с длительностью приема глюкокортикоидов, выражалась в максимальном подавлении базальной секреции адренокортикотропного гормона и кортизола крови на 2-м году лечения и последующем увеличении уровня этих показателей в подгруппах с большей продолжительностью гормональной терапии (3—5 и свыше 5 лет). Наиболее резкое снижение содержания кортизола наблюдалось у больных, получавших преднизолон в дозе выше 20 мг/сут. Относительная устойчивость его уровня в этой группе больных на 1-м году лечения, а также транзиторный характер ингибирующего глюкокортикоидного эффекта в более отдаленные периоды терапии (3—5 лет, свыше 5 лет) свидетельствуют о функциональном торможении гипофизарно-кортикоидной системы умеренными дозами преднизолона и предпочтительности их комбинации с цитостатиками, препаратами нестероидного ряда для достижения необходимого противовоспалительного и иммунодепрессивного действия. Сдвиги секреции адренокортикотропного гормона были менее выражены, чем кортизола. Это, вероятно, обусловлено анатомо-физиологической автономностью звена гипоталамус — гипофиз и определенной стойкостью гематоэнцефалического барьера к возрастающим дозам преднизолона.

С учетом приведенных данных для выделения группы повышенного риска нами изучена ассоциация случаев побочных реакций и осложнений гормонотерапии с наиболее частыми вариантами уровней адренокортикотропного гормона и кортизола крови при возрастающем ранговом распределении их концентраций. Выраженные закономерности установились в основном к кортизолу. Установлено, что 70,4% (31 из 44 случаев) побочных реакций и осложнений глюкокортикоидной терапии при системной красной волчанке было ассоциировано с концентрацией кортизола ниже 100 нмоль/л, в то же время при системной склеродермии они ассоциировались у 8 больных из 12. На основании вышеизложенного в качестве критерия риска возникновения побочных реакций и осложнений глюкокортикоидной терапии нами предлагается показатель ингибции базальной секреции кортизола, равный 100 нмоль/л. Снижение данного показателя характеризуется достоверным увеличением тесноты связи ($p < 0,05 - 0,01$) с побочными реакциями и осложнениями лечения преднизолоном [4].

Следует отметить, что уже само подавление базальной секреции кортизола крови глюкокортикоидами (при норме 200—700 нмоль/л) дает основание для предположительного диагноза атрофии коры



Зависимость базальных уровней адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола крови от суточной дозы и длительности приема глюкокортикоидов у больных системной красной волчанкой (а) и системной склеродермией (б).

надпочечников (гипокортицизм). Данное наиболее частое осложнение гормонотерапии носит скрытый характер в связи с заместительным действием вводимого преднизолона и, ускользая от внимания клиницистов, не учитывается в общестатистической картине побочных реакций и осложнений глюкокортикоидной терапии.

В контексте приведенных данных диагностика гипокортицизма должна основываться на динамическом наблюдении, доказывающем стабильность подавления функции коры надпочечников. В частности, у 30,2% (19 из 63) больных, обследованных в динамике, при неизменяющейся суточной дозе преднизолона, оказывающей достаточный противовоспалительный и иммунодепрессивный эффект, наблюдалось прогрессирующее уменьшение базальной концентрации кортизола, подтверждающее развитие гипокортицизма. Особенно настораживает приближение показателей концентрации кортизола к нулевым значениям при незначительном размахе колебаний его уровня в процессе многократного исследования.

Возникновение гипокортицизма, непосредственное воздействие фармакологических доз преднизолона на эндокринные органы ведет к смещению гормонального гомеостаза, побочным реакциям и осложнениям. В связи с этим с целью улучшения диагностики побочного действия гормонотерапии нами дана характеристика

гормональному спектру крови при наиболее частых побочных реакциях и осложнениях (синдроме Иценко — Кушинга, аменорее, стероидном диабете и предиабете), патогенез которых непосредственно связан с эндокринными механизмами. Так как в основе их возникновения лежат сходные патогенетические механизмы, связанные с приемом глюкокортикоидных гормонов, анализ изменений гормонального спектра крови проводился в общей группе больных. В нее вошли 43 больных с системной красной волчанкой и 11 — с системной склеродермией.

Группу больных аменореей, обусловленной приемом преднизолона, составили 28 женщин детородного возраста, страдающих системной красной волчанкой, и 1 больная системной склеродермией. В группу больных с синдромом Иценко — Кушинга вошли 12 человек. Стероидный диабет и предиабет имели место у 8 больных.

Оценивая полученные результаты, представленные в таблице 2, следует отметить высокодостоверное угнетение базальной секреции кортизола крови независимо от характера побочного действия или осложнения глюкокортикоидной терапии. Вместе с тем гормональные сдвиги крови, вызванные побочным действием преднизолона, носили характер констелляторных сочетаний, свойственных отдельным симптомокомплексам. В частности, для амено-

Таблица 2

Содержание гормонов крови у больных в результате приема глюкокортикоидов

Осложнения	Аменорея		Синдром Иценко-Кушинга		Стероидный диабет, предиабет		Допоры	
	кол.	результат	кол.	результат	кол.	результат	кол.	результат
Адренокортикотропный гормон, пг/мл	11	32,69 ± 8,64	10	30,51 ± 10,70	5	26,68 ± 8,90	58	44,52 ± 3,40
Кортизол, нмоль/л	21	110,9 ± 21,5 p < 0,001	11	73,80 ± 31,47 p < 0,001	8	101,6 ± 44,5 p < 0,001	91	430,9 ± 13,4
Фолликулостимулирующий гормон, мIU/мл	28	11,76 ± 3,41 p < 0,1	5	5,72 ± 1,10	5	3,36 ± 0,76	27	4,83 ± 0,55
Лютеинизирующий гормон, мIU/мл	29	13,91 ± 5,99	5	6,56 ± 1,77	5	7,27 ± 2,80	30	7,71 ± 0,87
Эстрадиол, нмоль/л	21	0,21 ± 0,06	7	0,25 ± 0,10	5	0,47 ± 0,12	45	0,29 ± 0,03
Прогестерон, нмоль/л	24	0,76 ± 0,24 p < 0,05	7	1,79 ± 1,10	5	1,13 ± 1,01	44	2,56 ± 0,65
Тестостерон, нг/мл	20	0,22 ± 0,03 p < 0,001	7	0,27 ± 0,08 p < 0,01	5	0,21 ± 0,18 p < 0,05	35	0,67 ± 0,11
Пролактин, мIU/мл	21	546,7 ± 87,1 p < 0,01	4	546,5 ± 120,0 p < 0,05	5	325,1 ± 76,9	15	255,6 ± 43,4
Тиреотропный гормон, мIU/мл	5	2,53 ± 1,53	5	4,81 ± 2,20	—	—	25	3,05 ± 0,40
Тироксин, нмоль/л	7	89,4 ± 22,8	6	107,6 ± 17,3	5	127,2 ± 32,2	30	109,1 ± 5,4
Трийодтиронин, нмоль/л	9	0,91 ± 0,17 p < 0,01	6	1,08 ± 0,30 p < 0,1	5	1,06 ± 0,12 p < 0,001	33	1,64 ± 0,08
Инсулин, мкед/мл	17	16,09 ± 3,2 p < 0,1	7	19,77 ± 3,01 p < 0,01	8	26,59 ± 7,80 p < 0,05	103	10,03 ± 0,78

Примечание: результаты исследования спектра гормонов половой системы относятся к женщинам, обследованным в фолликулиновую фазу менструального цикла, за исключением случаев аменорей, выделенных в отдельную группу.

крови при реакциях и ко — Кушинга и пре- посредствен- механизмами. вения лежат анизмы, свя- коидных гор- рмонального бщей группе больных с I и II — с

й, обуслов- , составили аста, стра- волчанкой, еродермией. ом Ицен- ек. Стероид- ии место у

ьтаты, пред- едует отме- ние базаль- независимо ствия или терапии. виги крови, и преднизол- илляторных ьным симп- для амено-

аблица 2

оноры
результат
44,52 ± 3,40
430,9 ± 13,4
4,83 ± 0,55
7,71 ± 0,87
0,29 ± 0,03
2,56 ± 0,65
—
0,67 ± 0,11
255,6 ± 43,4
3,05 ± 0,40
109,1 ± 5,4
1,64 ± 0,08
—
0,03 ± 0,78

следованным в лу.

реи типичным являлся значительный уровень расстройств стероидогенеза (снижение содержания кортизола, прогестерона и тестостерона) на фоне тенденции к увеличению фолликулостимулирующего гормона, а также гиперпролактинемии.

Спектр половых гормонов соответствовал «застывшей» картине фолликулиновой фазы менструального цикла. Аменорея у обследованных больных, вероятно, является следствием дисбаланса гонадотропинов и высокого уровня пролактина.

Для синдрома Иценко — Кушинга были характерны: гиперинсулинемия, являющаяся следствием усиления преднизолоном глюкогенеза и причиной стимуляции липогенеза; гиперпролактинемия.

Стероидный диабет и предиабет характеризовались максимальной гиперинсулинемией, снижением концентрации кортизола и тестостерона.

Для всех больных с побочными реакциями и осложнениями было характерно снижение трийодтиронина, являющегося наиболее активным тиреоидным гормоном, реализующим свое действие в периферических тканях.

В заключение следует отметить, что результаты проведенных исследований могут быть использованы при разработке принципов оптимизации глюкокортикоидной терапии, а также для улучшения ранней диагностики побочных реакций и осложнений гормонального лечения.

ВЫВОДЫ

1. Результаты исследования базальной секреции кортизола и уровня ее подавления могут быть использованы для решения вопросов выбора и коррекции суточных доз преднизолона.

2. Уровень подавления базальной секреции кортизола глюкокортикоидами ниже 100 нмоль/л является критерием риска возникновения побочных реакций и осложнений гормонотерапии.

3. Контроль за базальным содержанием кортизола в процессе непрерывной глюкокортикоидной терапии позволяет диагностировать гипокортицизм на раннем этапе его возникновения.

4. Изменения гормонального спектра крови у больных с аменореей, синдромом

Иценко — Кушинга, стероидным диабетом и предиабетом, вызванными глюкокортикоидами, носят характер типичных гормональных сочетаний, которые могут быть использованы в целях диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апанасович В. Г., Досин Ю. М., Болотина Н. Г. и др. Значение исследования гормонального статуса у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией для оптимизации глюкокортикоидной терапии // Тез. докл. IV Всесоюз. съезда ревматологов. — Минск, 1991. — С. 221.
2. Астахова А. В., Стамбовская И. М. Побочные действия лекарственных средств // Обз. инф., серия: тер. — 1986. — № 4. — С. 40—44.
4. Досин Ю. М., Апанасович В. Г., Болотина Н. Г. и др. Исследование гетерогенности гормонального реагирования при проведении нагрузочных проб у больных системной красной волчанкой и системной склеродермией // Тез. докл. IV Всесоюз. съезда ревматологов. — Минск, 1991. — С. 150.
4. Лакин Г. Ф. Биометрия. — М., 1980. — С. 179.
5. Матвейков Г. П., Досин Ю. М., Болотина Н. Г. и др. Исследование гормонального спектра крови у больных системной красной волчанкой // Здравоохран. Белоруссии. — 1991. — № 8. — С. 11—15.
6. Насонова В. А. Активная патогенетическая терапия системных ревматических заболеваний // Терапевт. арх. — 1985. — № 8. — С. 3—6.

Поступила 23.12.91.

DIAGNOSIS OF COMPLICATIONS OF GLUCOCORTICOID THERAPY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SCLERODERMIA

Yu. M. Dosin, V. I. Kurchenkova

Hormone content of blood has been studied in 108 patients with systemic lupus erythematosus, 80 — with sclerodermia systematica, and in 103 donors. The authors analyzed frequency of second-order reactions and complications of glucocorticoid therapy, studied deviations of hormone content of blood caused by second-order reactions and complications appearing in the process of continuous therapy with prednisolone. Depression of hypophysial-adrenal system was determined to depend upon the dose and duration of glucocorticoid therapy.