

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ТЕРАПЕВТОВ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор **Е. И. ЧАЗОВ**

А. И. ВОРОБЬЕВ, В. А. ГАЛКИН, Е. Е. ГОГИН,
О. М. ЕЛИСЕЕВ (ответственный секретарь), **А. С. ЛОГИНОВ,**
В. А. НАСОНОВА, Д. Д. НЕЧАЕВ (ответственный секретарь),
В. И. ПОКРОВСКИЙ, В. П. СИЛЬВЕСТРОВ,
А. В. СУМАРОКОВ (заместитель главного редактора), **В. В. СУРА,**
А. Г. ЧУЧАЛИН

5

ВОПРОСЫ РЕВМАТОЛОГИИ

ОСНОВАН В 1923 г.

ТОМ 64

МОСКВА «МЕДИЦИНА», 1992



7. Meurer M., Scharf A., Luderschmidt Ch. et al. // Dtsch. med. Wschr.— 1985.— Bd 110. S. 8—14.
8. Ming J., Qijiang S., Shizhong W. // Proc. CAMS a. PUMC.— 1986.— Vol. 1.— P. 247—249.
9. van Venrooij W. J., Stapel S. O., Houben H. et al. // J. clin. Invest.— 1985.— Vol. 75.— P. 1053—1060.
10. Wollersheim H., Thien T. H., Hoet M. H. // Europ. J. clin. Invest. 1989.— Vol. 19.— P. 535—541.

Поступила 12.12.91

THE CLINICAL IMPORTANCE OF DEMONSTRATING TOPOISOMERASE I INHIBITION BY SERA FROM PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA

A. B. Shcherbakov, E. I. Remenson, I. D. Kirsanova, A. G. Basnakyan, N. G. Guseva

Summary

Topoisomerase I activity was studied by electrophoresis in agarose gel according to plasmid DNA relaxation. Sera from 62 patients with systemic scleroderma, 35 with Raynaud's syndrome, 8 with focal scleroderma, 15 with systemic lupus erythematosus, 20 with rheumatoid arthritis and 20 healthy subjects were examined. Out of 62 sera from SSD patients, antitopoisomerase activity was found in 67.8 % of cases. The test appeared positive in 79 % of patients with diffuse and 63 % with limited disease patterns. The mean age and disease standing were similar in the positive and negative groups. An increase of the skin count and more frequent occurrence of trophic disorders in patients with inhibition of the enzyme were recorded. 40 % of the patients demonstrated the coincidence of the results with the use of the topoisomerase test and ELISA. In patients with other rheumatic diseases and in the healthy subjects, no inhibition of the enzyme was found.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.5-002.526.2 + 616.5-004.1] - 07:616.431.45-008.6-072.7

Ю. М. Досин, В. Г. Анапасович, Н. Г. Бологина, В. И. Курченкова,
И. П. Григорчук, В. И. Лазарев, В. Е. Ягур

АНАЛИЗ ГОРМОНАЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ НАГРУЗОЧНЫХ ПРОБ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ И СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Лаборатория коллагенозов (научный руководитель — проф. Г. П. Матвейков) Мясского медицинского института

Несмотря на всестороннее изучение системной красной волчанки (СКВ) и системной склеродермии (ССД), до сих пор не нашли своего разрешения проблемы полового диморфизма и выраженного клинического полиморфизма этих заболеваний, причины их возникновения и обострения в периоды резкой гормональной перестройки организма (беременность, аборт, климакс). Со значительными трудностями сталкивается врач-ревматолог при проведении глюкокортикоидной терапии СКВ и ССД (определение дозы, предупреждение многообразных побочных эффектов) [3, 4, 7, 9, 10].

Целью работы было определение в динамике у больных СКВ и ССД уровней гормонов гипофиза, половых и щитовидной желез, инсулина в условиях проведения нагрузочных проб с адренокортикотропным гормоном (АКТГ) и преднизолоном.

В сыворотке крови методом радиоиммунологического анализа определяли уровни АКТГ, кортизола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (ФСГ и ЛГ), пролактина, эстрадиола, тестостерона, прогестерона, тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т₃), тироксина (Т₄), инсулина. Кортикотропиновая нагрузочная проба проведена у 38 больных СКВ, 32 — ССД и у 24 доноров, преднизолоновая — у 15 больных ССД и 27 доноров.

Кортикотропиновая проба состояла из 3 этапов: исследование базального уровня гормонов и определение содержания гормонов через 2 и 4 ч после введения 40 ЕД кортикотропина внутримышечно [8].

Преднизолоновый тест проводился в течение 3 дней —

в первый день после взятия крови натощак обследуемый принимал внутрь 20 мг преднизолона; в последующие 2 дня выполняли исследование крови [1].

Статистическая обработка материалов выполнена при помощи параметрических и непараметрических критериев вариационной статистики [5, 6].

В группе доноров уровень кортизола (см. рисунок) достигал максимума через 2 ч после стимуляции ($p < 0,001$) и снижался через 4 ч, оставаясь выше исходного уровня ($p < 0,001$). На рисунке представлена также динамика содержания кортизола у больных СКВ и ССД, получавших и не получавших глюкокортикоиды. Анализ кривых позволяет сделать вывод о значительном снижении резервных возможностей коры надпочечников у больных, что повышает риск обострения заболевания при возникновении стрессовых ситуаций, а также риск побочного действия глюкокортикоидов.

Реакция системы гипофиз — кора надпочечников на кортикотропин сопровождалась изменением содержания других гормонов. Учитывая, что у женщин концентрация половых гормонов (ФСГ, ЛГ, прогестерон, эстрадиол, тестостерон) подвержена месячным колебаниям, их уровни определяли в фолликулиновую фазу менструального цикла и в период менопаузы.

Достоверно изменялось содержание прогестерона и ЛГ. После стимуляции у доноров через 2 ч достоверно увеличился уровень прогестерона (см. таблицу). Выявленные изменения можно

у больных СКВ и ССД и доноров при проведении кортикотропиновой пробы ($M \pm m$)

Группа обследованных	Уровень		
	базальный	через 2 ч	через 4 ч
Больные, не получавшие глюкокортикоиды:			
женщины:			
Ф (n=11)	0,48 ± 0,60	2,16 ± 1,25*	1,61 ± 0,80
М (n=10)	0,21 ± 0,01	0,80 ± 0,24*	0,80 ± 0,28
Мужчины (n=9)	1,20 ± 0,30	2,11 ± 0,61*	1,35 ± 0,20*
Больные, получавшие глюкокортикоиды:			
женщины:			
Ф (n=7)	0	0,99 ± 0,40*	0,56 ± 0,40*
М (n=3)	0	0	1,21 ± 1,00
А (n=3)	0,58 ± 0,10	1,44 ± 0,58*	0,80 ± 0,35*
Мужчины (n=3)	0	0	0,28 ± 0,20*
Доноры:			
женщины:			
Ф (n=9)	0,92 ± 0,30	4,58 ± 0,86	4,10 ± 0,91
М (n=6)	1,17 ± 0,44	7,28 ± 3,05	2,27 ± 1,70
Мужчины (n=9)	0,77 ± 0,14	7,00 ± 1,00	8,90 ± 3,10

Примечание. Ф — фолликулярная фаза, М — менопауза, А — аменопауза. Звездочкой обозначены достоверные различия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

объяснить усилением стероидогенеза в надпочечниках, где прогестерон используется как предшественник биосинтеза кортизола и половых гормонов. Повышение уровня прогестерона в крови у больных после введения кортикотропина было крайне незначительным. Особенно низким содержанием прогестерона было у больных, получавших глюкокортикоиды.

Концентрация ЛГ на 4-м часу пробы у доноров незначительно снижалась ($p < 0,1$), в то время как у мужчин с СКВ, получающих глюкокортикоиды, изменение этого показателя было достоверным ($20,06 \pm 4,27$ MIU/ml — базальный уровень; $14,88 \pm 3,22$ MIU/ml — через 2 ч; $9,86 \pm 1,62$ MIU/ml через 4 ч после нагрузки; $p < 0,05$).

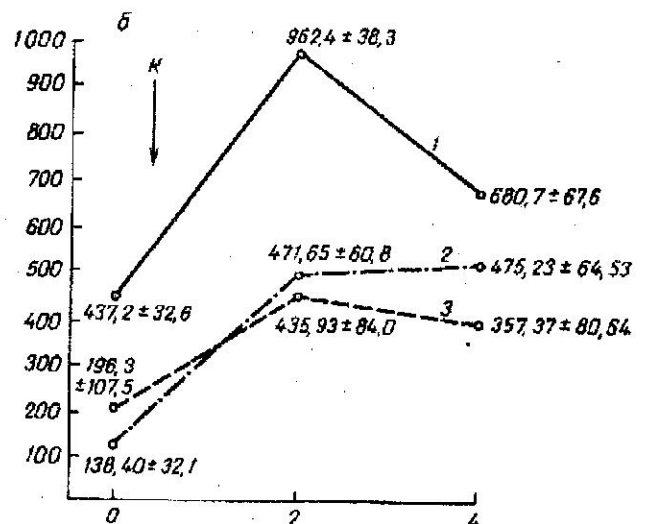
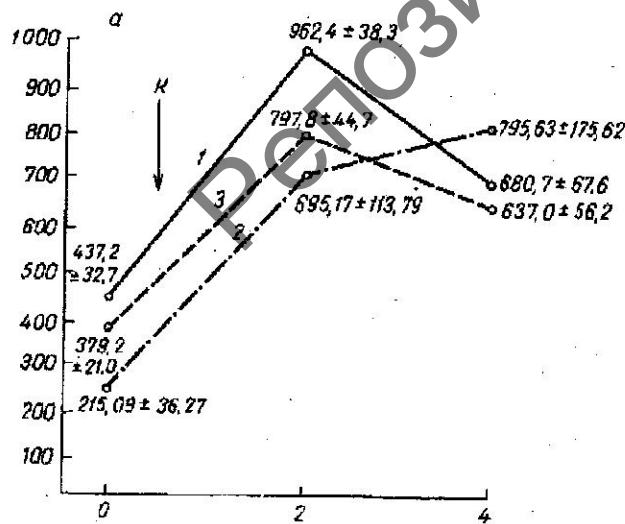
пробы во всех группах обследованных не выявлено существенных изменений уровней гормонов системы гипофиз — щитовидная железа. Вместе с тем отмечено снижение базального уровня T_3 и T_4 у всех пациентов, а также повышение концентрации ТТГ у больных, не получавших глюкокортикоидов, возможно, компенсаторного характера.

Введение кортикотропина приводило к увеличению концентрации инсулина в крови как у больных, так и у здоровых лиц, что можно объяснить реакцией поджелудочной железы на усиление глюконеогенеза под влиянием нарастания содержания кортизола [2]. Причем у больных СКВ и ССД, особенно получавших глюкокортикоиды в дозе более 20 мг/сут, гиперинсулинемия наблюдалась уже на 2-м часу и была более выраженной.

Влияние ингибирующей преднизолоновой пробы на резервные возможности центрального и периферического звеньев системы гипофиз — кора надпочечников изучено только у больных ССД, не получавших глюкокортикоиды, и доноров, что связано с ранним назначением глюкокортикоидных гормонов больным СКВ. У доноров и больных ССД выявлено снижение концентрации АКТГ на 2-й день теста, что связано с ингибцией секреции гормона по механизму обратной связи, и увеличение уровня АКТГ, близкое к базальному, на 3-й день. Содержание кортизола у доноров было значительно выше, особенно на 3-й день теста ($p < 0,01$).

Выводы

1. У больных системной красной волчанкой (СКВ) выявлено значительное снижение базаль-



Динамика содержания кортизола в крови у доноров (1), больных СКВ (2) и ССД (3) при проведении кортикотропиновой нагрузочной пробы при различных схемах терапии (а — без глюкокортикоидов, б — с глюкокортикоидами).

По оси абсцисс — время (в ч); по оси ординат — уровень кортизола (в нмоль/л). К — кортикотропин.

ного уровня кортизола, а также отчетливое уменьшение резервных возможностей системы гипофиз — кора надпочечников. Это связано с нарушением прогестеронового пути стероидогенеза в надпочечниках. Применение глюкокортикоидных гормонов усугубляет эти нарушения.

2. Уменьшение базального уровня кортизола у больных системной склеродермией (ССД) было менее выраженным при явном снижении резервов периферического звена системы гипофиз — кора надпочечников.

3. Кортикотропиновая проба у больных СКВ и ССД приводит к гиперинсулинемии, отражающей адаптационные возможности поджелудочной железы в ответ на интенсификацию глюконеогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васюкова Е. А., Зефирова Г. С., Ибрагимова Г. В. Слособ дифференциальной диагностики гипокортицизма: А. с. 935081 СССР // Открытия. — 1982. — № 22.
2. Виноградов В. В. Гормоны, адаптация и системные реакции организма. — Минск, 1989.
3. Голицов П. П. Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта. — М., 1988.
4. Гормонотерапия / Под ред. Х. Шамбаха, Г. Кнаппе, В. Карола: Пер. с нем. — М., 1988. — С. 81—86.
5. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — Л.: Медицина, 1978.
6. Лакис Г. Ф. Биометрия. — М.: Высшая школа, 1980.
7. Насонова В. А., Астапенко М. Г. Клиническая ревматология. — М., 1989.

8. Славнов В. М. Радионуклеологический анализ в клинической эндокринологии. — Киев: Здоров'я, 1988.
9. Anso A. S., Penhole W. S., Talal N. Sex hormones. Immune responses and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action // Amer. J. Path. — 1985. — Vol. 3. — P. 531—551.
10. Lahita R. G. Sex steroids and the rheumatic diseases // Arthr. Rheum. — 1985. — Vol. 28. — P. 121—126.

Поступила 6.12.91

ANALYSIS OF HORMONAL RESPONSE TO THE LOAD TESTS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND SYSTEMIC SCLERODERMA

Yu. M. Dosin, V. G. Apanasovich, N. G. Bololina, V. I. Kurchenkova, I. P. Grigorovich, V. I. Lazarev, V. E. Yagur

Summary

Patients with systemic lupus erythematosus (SLE), systemic scleroderma (SSD) and donors were examined for the blood levels of adrenocorticotropic hormone, hydrocortisone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, estradiol, testosterone, progesterone, thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine, thyroxin, and insulin. The corticotropin load test was carried out in 38 SLE patients, 32 SSD patients and 24 donors. The prednisolone test was made in 15 SSD patients and 27 donors. The studies were made with the aid of RIA. The patients with SLE manifested a decline of the basal level of hydrocortisone as well as a reduction of the reserve potentialities of the pituitary-adrenal system. The patients with SSD demonstrated a negligible decrease of the basal level of hydrocortisone with an evident lowering of the reserves of the same system. The treatment of SLE and SSD patients with glucocorticoids was followed by marked hyperinsulinemia.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992

УДК 616.5-002.525.2-02:616-018.21-07

З. С. Алекберова, Е. Л. Насонов, Л. З. Стоянович

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ, ОБУСЛОВЛЕННАЯ АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ

Институт ревматологии (дир.— акад. АМН В. А. Насонова) АМН, Москва

В литературе последних лет поднимается вопрос о выделении субтипа системной красной волчанки (СКВ) с признаками антифосфолипидного синдрома (АФС). J. Ishii и соавт. [2], проследив в динамике уровень антикардиолипидных антител (АКЛ), выделили 2 группы больных СКВ. В одной из них АКЛ выявлялись постоянно, а их присутствие ассоциировалось с тромбозами, спонтанными выкидышами. Во второй группе, где АКЛ определялись только в периоды обострения СКВ, чаще встречалось поражение почек и определялись антитела к ДНК. Эти данные позволили авторам обсуждать существование подгруппы больных СКВ с высоким риском развития тромбозов и спонтанных выкидышей, характерной особенностью которых является невысокая активность болезни. По мнению Каваками и соавт. [3], гетерогенность АКЛ может обуслов-

ливать комбинацию различных клинических признаков СКВ. Gromnica-Ihle и соавт. [1] показали, что у больных СКВ с антифосфолипидными антителами (АФА) наблюдаются тромбофилии, пороки сердца, сетчатое ливедо. Таким образом, все больше накапливается фактов, свидетельствующих о том, что присутствие АФА у больных СКВ формирует особый субтип СКВ.

Материал и методы

Для выявления клинических особенностей СКВ, протекающей с симптомами АФС, обследовали 150 больных достоверной (по критериям АРА, 1982) СКВ, среди которых было 110 женщин и 40 мужчин в возрасте от 15 до 60 лет (средний — $30,9 \pm 0,9$ года). Острое и подострое течение наблюдалось у 29 (19,3%) больных, хроническое — у 121 (80,7%). I степень активности была у 76 (50,7%) больных, II — у 44 (29,3%), III — у 30 (20,0%).