

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ В ЛЕЧЕНИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ: ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ СТОРОНЫ

Н.В. Середавкина, А.В. Смирнов, И.С. Дыдыкина, Т.М. Решетняк

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Контакты: Наталия Валерьевна Середавкина n_seredavkina@mail.ru

Глюкокортикоиды (ГК) являются препаратами первой линии в лечении системной красной волчанки (СКВ) как при высокой, так и при умеренной активности. Это единственные лекарственные средства, способные давать столь быстрый противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект при ревматических заболеваниях. Наряду с антималярийными препаратами и иммунодепрессантами ГК используются в стандартной классической схеме лечения СКВ, однако, несмотря на высокую эффективность этих препаратов, связанные с ними непосредственные или отсроченные нежелательные реакции являются одной из главных проблем ведения больного СКВ. Иногда они могут быть более тяжелыми, чем само показание для их назначения, и даже фатальными. В статье приводится описание нежелательных реакций, отмечавшихся у больной СКВ на фоне длительного приема высокой поддерживающей дозы ГК.

Ключевые слова: глюкокортикоиды, побочные эффекты, системная красная волчанка

GLUCOCORTICOIDS IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: POSITIVE AND NEGATIVE ASPECTS

N. V. Seredavkina, A. V. Smirnov, I. S. Dydykina, T. M. Reshetnyak

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Glucocorticoids (GCs) are first-line drugs to treat systemic lupus erythematosus (SLE) of both high and moderate activities. These are the only agents that are able to provide so prompt anti-inflammatory and immunosuppressant effects in rheumatic diseases. Along with antimalarials and immunosuppressants, GCs are used in the standard classical treatment regimen for SLE; however, despite the high efficacy of these drugs, their related immediate or delayed adverse reactions are one of the major problems in the management of a patient with SLE. Occasionally, they may be severer than the indication itself for their use and may be even fatal. The paper describes the adverse reactions observed in a female patient with SLE during long-term use of a high maintenance GC dose.

Key words: glucocorticoids, side effects, systemic lupus erythematosus

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся развитием обострений и ремиссий, а также разнообразными клиническими проявлениями, которые могут варьировать от синдрома малых признаков, например усталости, потери веса, артралгий, до угрожающего жизни поражения почек или центральной нервной системы [1].

Продолжительность жизни у современных больных СКВ значительно превышает соответствующие параметры 1950-х годов. В то время 4-летняя выживаемость пациентов составляла только 51 % [2], тогда как в 1990-х годах 15-летняя выживаемость пациентов с СКВ достигла 80–85 %, 20-летняя — 70 % [3, 4]. Переломным моментом в терапии болезни, обеспечившим резкое увеличение продолжительности жизни пациентов, стало внедрение в практику глюкокортикоидов (ГК).

В настоящее время ГК являются препаратами первой линии в лечении СКВ как при высокой, так и при умеренной активности. Это единственные лекарственные средства, способные давать столь быстрый противовоспалительный и иммуносупрессивный эффект при ревматических заболеваниях [5, 6]. Однако в процессе клинического применения ГК очень скоро стало очевидным, что их назначение ассоциируется с широким спектром тяжелых нежелательных реакций (НР), и недостаточная осведомленность врачей общей практики относительно выбора адекватной дозы существенно ограничивает их использование в клинической практике [7].

На сегодня назначение ГК наряду с антималярийными препаратами и иммунодепрессантами включено в стандартную схему лечения СКВ. Однако связанные с ГК непосредственные или отсроченные НР являются одной из главных проблем ведения больного СКВ, иногда они могут быть более тяжелыми, чем са-

мо показание для их назначения, и даже фатальными [8]. Кроме того, трудности ведения ревматических пациентов зачастую и в немалой степени обусловлены недостаточной подготовкой врачей общей практики по клинической ревматологии.

Приводим описание клинического наблюдения.

Пациентка Ж., 56 лет, впервые поступила в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН в 2007 г. Из истории болезни известно, что в возрасте 26 лет (1983 г.) у пациентки появился артрит кистей и стоп с диффузным отеком стоп и голеней, общая скованность. По месту жительства был диагностирован ревматоидный артрит (РА). Больная последующие 10 лет по поводу артрита принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), не обследовалась. В возрасте 36 лет (1993 г.) появилась лихорадка, боли в правой половине грудной клетки, артрит суставов кистей и стоп со сгибательными контрактурами суставов кистей, общая слабость. По месту жительства были исключены туберкулез, неопластические заболевания. Лечение антибиотиками и НПВП было без эффекта. По данным медицинских документов, при обследовании на рентгенограмме органов грудной клетки выявлялся двусторонний плеврит, в крови обнаружены LE-клетки, на рентгенограммах кистей и стоп отмечалось утолщение мягких тканей, другие изменения отсутствовали. Учитывая наличие двустороннего плеврита, неэрозивного артрита, LE-клеток, по месту жительства установлен диагноз СКВ, пациентке был назначен преднизолон, который вначале вводился внутривенно (дозы неизвестны), а затем внутрь 40 мг/сут с постепенным снижением, и приблизительно через 4 мес поддерживающая доза преднизолона составляла 10 мг/сут. Состояние больной улучшилось и до 50 лет (2006 г.) было удовлетворительным, эпизодически отмечались артралгии и артрит суставов кистей и стоп, пациентка постоянно принимала преднизолон по 10 мг/сут.

Ухудшение состояния в конце октября 2006 г. — после инсоляции появился сухой кашель, лихорадка до 40 °С, одышка, боли в грудной клетке. Пациентка была госпитализирована по месту жительства, где выявлен лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (до 60 мм/ч). На компьютерной томографии органов грудной клетки без контрастирования отмечалось уплотнение легочной ткани с полостями распада в правом легком на уровне сегмента S6. Фтизиатрами был исключен туберкулез легких. Тогда же при ультразвуковом дуплексном сканировании (УЗДС) вен нижних конечностей был выявлен тромбоз задних большеберцовых, медиальных суральных, подколенных, поверхностных бедренных, общих бедренных вен с 2 сторон в стадии реканализации. Проводилась терапия антибиотиками широкого спектра действия. Преднизолон был заменен на метипред, доза ГК была увеличена с 2 таблеток (8 мг) до 7 (28 мг) в сутки, назначен варфарин 5 мг/сут. Состояние пациентки улучшилось,

на контрольных томограммах выявлялись фиброзные изменения в сегменте S6 размером 4,5 × 3 см, остаточный участок инфильтрации линейной формы до 1,5 см, накапливающий контраст.

В целях уточнения диагноза и коррекции терапии больная была направлена в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, где находилась на лечении с 16.01.07 по 1.02.07. При осмотре патологические изменения не обнаружены.

Клинические анализы крови и мочи были в пределах нормы.

Иммунологическое исследование крови: антитела к ДНК (аДНК) — 56 (норма (N) < 20), антинуклеарный фактор (АНФ) — 1/640 (N — отрицательный), IgG-антитела к кардиолипину (аКЛ) — 30,4 (N < 23), IgM-аКЛ — 23,4 (N < 26). Учитывая наличие артрита, серозита в анамнезе, аДНК и АНФ, диагноз СКВ был подтвержден. На момент госпитализации клинических признаков активности СКВ не было. Доза метипреда при поступлении составляла 28 мг/сут, в связи с отсутствием признаков активности СКВ было начато снижение дозы метипреда, и при выписке она составляла 20 мг/сут, продолжен прием варфарина, доза оттитрована до достижения искусственной гипокоагуляции при международном нормализованном отношении (МНО) в пределах 2—3.

В дальнейшем больная постоянно получала метипред (не менее 5 таблеток в сутки), варфарин. Отмечавшееся ухудшение самочувствия (артралгии, миалгии, генерализованная слабость, субфебрилитет) связывала со снижением дозы метипреда, самостоятельно периодически повышала ее до 6 таблеток в сутки.

Ухудшение состояния с октября 2010 г. (54 года), когда после инсоляции (больная находилась на отдыхе в г. Сочи) по возвращении домой появились и стали нарастать генерализованная мышечная слабость, нарушение походки, субфебрилитет, пациентка перестала обслуживать себя, не могла поднять руки над головой. В связи с длительным носовым кровотечением, кровоизлиянием в склеру левого глаза 12.10.10 больная была в экстренном порядке госпитализирована в стационар по месту жительства.

При лабораторном обследовании были выявлены анемия (гемоглобин (Hb) 40 г/л), лейкоцитоз ($25 \times 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($845 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ до 75 мм/ч, гипергликемия (10 ммоль/л), гиперхолестеринемия (7,9 ммоль/л). Содержание креатинина, мочевины, мочевой кислоты, аланинаминотрансферазы, аспарагинаминотрансферазы, электролитов, креатинфосфокиназы было в пределах нормы, выявлены (качественно) аДНК, АНФ, антитела к Ro-антигенам (aRo) и антитела к La-антигенам (aLa), волчаночный антикоагулянт. Проба Кумбса — отрицательная. В анализах мочи: эритроцитурия — 18—20 в поле зрения. В связи с нарушением движений в руках и ногах пациентка была осмотрена неврологом, диагностировано острое нарушение мозгового

кровообращения (ОНМК) с развитием нижнего левостороннего монопареза, сопутствующей миопатии неуточненного генеза. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга и электронейромиография (ЭНМГ) не проводились. В связи с распространенной ониходистрофией выполнен микроскопический анализ соскоба с кожи и ногтей на грибы — результат отрицательный. Проведенные инструментальные исследования (рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) плевральных полостей, внутренних органов, почек, малого таза, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), колоноскопия, эхокардиография (ЭхоКГ)) патологии не выявили. По данным обзорной рентгенографии таза, имелся коксартроз I степени. При посеве крови на стерильность от 13.10.10 выявлен *Staphylococcus aureus*. Симптоматика была расценена как проявление сепсиса, септицемии на фоне СКВ и стероидного сахарного диабета. Была проведена массивная антибактериальная и дезинтоксикационная терапия. При повторном посеве крови роста флоры не было. В целях профилактики и лечения возможного остеопороза была проведена инфузия акласты. Денситометрия не проводилась по техническим причинам. Пациентка была выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями снижения дозы метипреда до 8 мг/сут.

Перенесенные заболевания: в 50 лет больная перенесла острую язву желудка, с 51 года страдала транзиторной артериальной гипертензией с максимальным подъемом артериального давления (АД) до 140/90 мм рт. ст., гипотензивные препараты не принимала.

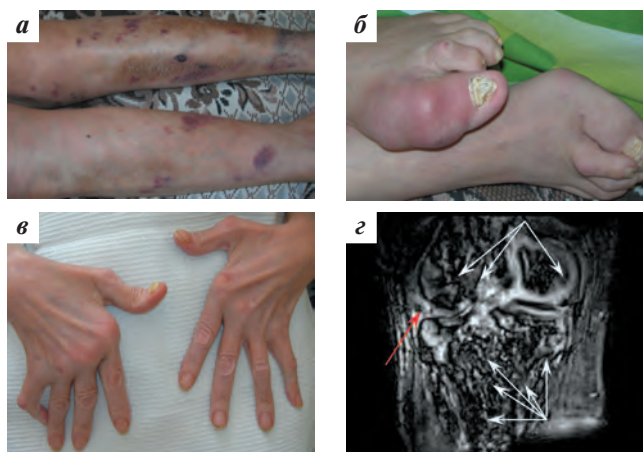
Гинекологический анамнез: менопауза наступила в возрасте 49 лет, 2 беременности, 2 родов.

Наличие аллергической реакции и вредных привычек больная отрицала. Ревматических заболеваний в семье не было.

В связи с сохраняющейся выраженной слабостью, а также в целях уточнения активности СКВ и коррекции терапии пациентка в январе 2011 г. была повторно госпитализирована в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН.

При поступлении предъявляла жалобы на генерализованную мышечную слабость (садила в кровати с посторонней помощью, не ходила, не обслуживала себя, не могла поднять руки над головой), боли в спине в покое и при движении, ежедневные эпизоды головокружения при смене положения тела, при наклонах головы назад, множественные синяки на коже ног и туловища и спонтанное их образование.

При осмотре (рисунок) состояние средней тяжести, обусловленное выраженным миопатическим синдромом, гипостеническое телосложение, температура тела 36,7 °С. Артропатия Жаку. Медикаментозный синдром Иценко—Кушинга. Гирсутизм. Множественные гематомы и экхимозы кожи голеней и бедер, липодерматосклероз кожи голеней. Ограничение движений и их болезненность в коленных, голеностопных, плечевых суставах, артрит



Пациентка Ж. Множественные подкожные гематомы, экхимозы и липодерматосклероз кожи голеней (а); вторичная подагра; артрит I плюснефалангового сустава левой стопы; ониходистрофия (б); артропатия Жаку (в); МРТ правого коленного сустава: множественные инфаркты костного мозга (белые стрелки), асептический некроз латеральных мыщелков бедренной и большеберцовой костей (красная стрелка) (г)

обоих коленных суставов и I плюснефалангового сустава слева с выраженной болезненностью, гиперемией и гипертермией кожи над ними. Тремор кистей. В легких ясный легочный перкуторный звук по всей поверхности, дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыханий 16 в минуту. Границы относительной сердечной тупости не изменены. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 60 уд/мин. АД 120/80 мм рт. ст. Пульс 62 уд/мин удовлетворительного наполнения и напряжения, дефицита пульса нет. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, мягкий, безболезненный при пальпации, равномерно участвует в акте дыхания. Печень, селезенка не пальпируются. Мочеиспускание не нарушено. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме. Сознание не нарушено. Ориентирована, контактна. Очаговых, менингеальных симптомов нет. Счет SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index — индекс активности СКВ) равен 0, что соответствует низкой степени активности, согласно критериям Американской коллегии ревматологов.

Отмечались: анемия (Hb 97–102 г/л), лейкоцитоз ($10,5–13,9 \times 10^9/\text{л}$) с нормальной лейкоцитарной формулой, тромбоцитоз ($496–557 \times 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ до 40–44 мм/ч, дислипидемия (повышение уровня общего холестерина и триглицеридов), повышение уровня растворимых фибринмономерных комплексов в 2 раза. Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) — 30,9 мг/л ($N < 5$), αRo — 63,7 ($N < 25$) и αLa — 40,0 ($N < 25$), АНФ — 1/320 ($N < 1/160$), значения aДНК , aКЛ , антител к бета-2-гликопротеину-1, Смит-антигену, иммуноглобулинов сыворотки крови были в пределах нормы. Анализ синовиальной жидкости обоих коленных суставов

показал высокий цитоз, наличие кристаллов уратов натрия в большом количестве и повышение содержания СРБ. Выявлена наследственная тромбофилия: гетерозиготная мутация в генах метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T), ингибитора активатора плазминогена-1 (4G/5G), гликопротеина (C807T), эпоксидредуктазы витамина К (G1639A) и ангиотензинпревращающего фермента (ACE). МНО на фоне варфарина соответствовало терапевтическому интервалу 2,05, остальные показатели коагулограммы были в пределах нормы.

Посев крови на стерильность: роста нет.

Данные инструментального обследования. УЗДС вен нижних конечностей: посттромбофлебитическая болезнь — тромбоз задней большеберцовой вены, малоберцовых, подколенной, суральных, поверхностной бедренной вен в стадии неполной (умеренно выраженной) реканализации с 2 сторон.

МРТ головного мозга: начальные признаки диффузной микроангиоэнцефалопатии, небольшая заместительная гидроцефалия. Признаков очаговых изменений не выявлено.

ЭНМГ: множественная сенсомоторная аксональная полиневропатия как в руках, так и в ногах.

МРТ правого коленного сустава: асептические некрозы латеральных мыщелков большеберцовой и бедренной костей. Множественные инфаркты костного мозга (см. рисунок, г).

Денситометрия: в поясничном отделе (L1–2) остеопороз ($T = -3,4$), в шейке левого бедра остеопороз ($T = -3,3$).

Рентгенография шейного отдела позвоночника в 2 проекциях: картина нестабильности шейного отдела позвоночника с комбинированным смещением C3, C4, C5, C6, остеопороза, артроза дугоотростчатых суставов. Рентгенография переходного отдела позвоночника в 2 проекциях: картина остеопоротической спондилопатии, остеопороза поясничного отдела позвоночника с формированием компрессионного перелома Th8, Th12. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции: очаговых и инфильтративных теней нет. Единичные плевродиафрагмальные спайки.

ЭГДС: эндоскопическая картина грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, антрального гастрита. Постязвенный рубец в луковице двенадцатиперстной кишки.

УЗИ внутренних органов: гепатомегалия. Диффузные изменения печени. Гемангиомы печени. Признаки диффузных изменений поджелудочной железы. Перегиб желчного пузыря. Расширение чашечно-лоханочной системы. Удвоение левой почки.

УЗИ суставов: признаки синовита плечевых суставов, бурсита слева; признаки синовита обоих коленных суставов, теносиновита полуперепончатой мышцы и кист Бейкера с 2 сторон, подозрение на хондроматоз, дегенеративно-деструктивные изменения с 2 сторон; признаки синовита предплюсневых суставов, больше

слева, тендовагинит малоберцовых мышц и тендинит передней большеберцовой мышцы в месте прикрепления с подсухожильным бурситом слева.

Электрокардиография: ЧСС 98 уд/мин. Ритм правильный синусовый. Нормальное положение электрической оси сердца. Изменения миокарда левого желудочка.

ЭхоКГ: тахикардия 105 уд/мин. Признаки нарушения диастолической функции миокарда обоих желудочков по первому типу. Уплотнение аорты, створок аортального клапана. Кальциноз створок и фиброзного кольца аортального клапана. Увеличение скорости кровотока в аорте. Недостаточность митрального клапана I степени, трикуспидального клапана I степени. Незначительное утолщение листков перикарда по правому предсердию.

Заключение окулиста: заднекапсулярная катаракта, ангиопатия сетчатки.

Консультация стоматолога: признаков хронического паротита не отмечено.

Диагноз: СКВ, хроническое течение, активность I, артропатия Жаку, иммунологические нарушения, АНФ(+). Антифосфолипидный синдром, вероятный флелботромбоз задних большеберцовых, малоберцовых, подколенных, суральных, поверхностной бедренной вен с 2 сторон. Хроническая венозная недостаточность.

Наследственная тромбофилия: гетерозиготная мутация в генах метилентетрагидрофолатредуктазы (C677T), ингибитора активатора плазминогена-1 (4G/5G), гликопротеина I (C807T), эпоксидредуктазы витамина К (G1639A) и ангиотензинпревращающего фермента (ACE).

Метаболический синдром: дислипидемия, вторичная подагра, хронический подагрический артрит, нарушение толерантности к глюкозе.

Медикаментозный синдром Иценко—Кушинга, хроническая надпочечниковая недостаточность, стероидная катаракта, стероидный остеопороз, стероидная спондилопатия с развитием нестабильности шейного отдела позвоночника C3, C4, C5, C6, компрессионного перелома Th8, Th10, множественные инфаркты костного мозга, стероидная ангиокапиллярпатия, стероидная миопатия. Асептический некроз латеральных мыщелков бедренной и большеберцовой костей.

В стационаре были проведены инфузии актовегина, эспалипона, начато снижение дозы ГК. На фоне проводимого лечения увеличилась мышечная сила, пациентка начала обслуживать себя, стала ходить по палате с опорой и была выписана на амбулаторное лечение с рекомендациями дальнейшего снижения дозы метипреда до 8мг/сут. Учитывая нормальный уровень антител к фосфолипидам, отсутствие рецидивов тромбозов в течение 4 лет, варфарин был отменен и назначены микродозы ацетилсалициловой кислоты. В настоящее время состояние больной удовлетворительное, самостоятельно ходит, полностью обслуживает себя, признаков активности СКВ нет. Получает метипред 6мг/сут,

плаквенил 200мг/сут, фосамакс 70мг/нед, витрум кальций 500мг/сут.

Обсуждение

Приведенный случай демонстрирует сложности диагностики СКВ, особенно первично хронического варианта течения. Начало заболевания с поражения суставов, доминирующего в клинической картине, требует исключения РА, который был диагностирован у больной в дебюте заболевания. Присоединение других коморбидных состояний требует проведения дифференциальной диагностики между поражением органов из-за активности СКВ, побочного действия ГК и инфекционного процесса. Сейчас у данной больной не представляется возможным четко определить, было ли поражение легких в возрасте 36 лет (1993 г.) связано с инфекцией или только с СКВ. В то же время наличие двустороннего плеврита и артрита с хорошим ответом на лечение ГК свидетельствует в пользу СКВ. Затем в течение приблизительно 14 лет (с 36 до 50 лет) у больной отмечалась медикаментозная ремиссия, поддерживающая доза ГК в пересчете на преднизолон в тот период составляла 10мг/сут. Эпизод инсоляции вызвал обострение, и появление типичных клинических проявлений позволило верифицировать диагноз СКВ. Развитие тромбоза у данной больной может быть связано с иммунологическими нарушениями (наличие низкопозитивных уровней аКЛ), активацией внутрисосудистого свертывания крови на фоне инфекций и активностью основного заболевания. Выявленные генетические тромбофилии могли быть фоном, на котором заболевание спровоцировало повышение свертывания крови.

Необратимое повреждение органов — один из важных факторов, определяющих тяжесть течения и летальность при СКВ [9]. Наряду с повреждающим действием самой болезни причиной хронической дисфункции могут также стать препараты, применяемые для ее лечения. Данные об инициирующей дозе ГК в зависимости от активности СКВ носят скорее эмпирический характер, отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования по этому поводу, также остается открытым вопрос о сроках приема максимальных доз ГК и темпах их снижения. ГК могут индуцировать остеопороз, остеонекроз, катаракту, диабет и сердечно-сосудистые заболевания, т.е. те проявления, которые имелись в приведенном случае. В некоторых исследованиях изучалось соотношение нарушений, связанных с заболеванием, и НР на ГК [8]. Так, D. Gladman et al. приводят результаты проспективного наблюдения 73 больных СКВ. Из них 87,7 % получали ГК, средняя максимальная доза в пересчете на преднизолон составила 37,7мг/сут. За первый год наблюдения 42 % имевшихся у больных повреждений считались ГК-независимыми (главным образом, повреждения желудочно-кишечного тракта и кожи), 42 % — вероятно связанными с ГК (главным образом,

психоневрологические и сердечно-сосудистые повреждения) и оставшиеся 16 % были определено связаны с ГК (офтальмологические и костно-мышечные повреждения). К окончанию 15-го года наблюдения только 20 % вновь приобретенных повреждений были не связаны с ГК, в то время как 31 % были возможно и 49 % определено ассоциированы с ГК [10].

Еще одно исследование с помощью модели пропорциональных рисков Кокса демонстрирует увеличение первичного повреждения на фоне ГК у 539 больных СКВ Хопкинской когорты [11]. За время наблюдения повреждения различных органов были зарегистрированы у 60 % больных. Общая кумулятивная доза ГК ассоциировалась с повышенным риском развития остеопоротических переломов, асептических некрозов костей, катаракты, сахарного диабета, ишемической болезни сердца (ИБС), легочного фиброза, когнитивных нарушений и психоза (отношение рисков от 1,5 до 2). При этом кумулятивная доза преднизолона, назначавшегося перорально, ассоциировалась с нарастанием риска остеопороза/переломов, катаракты и ИБС. Тогда как пульс-терапия метилпреднизолоном в основном была связана с появлением когнитивных нарушений и психоза.

В исследование, проведенное M. Thamer et al., были включены 525 пациентов, у которых СКВ диагностирована за 6 мес до регистрации в Хопкинской когорте. Необратимые повреждения органов были впервые диагностированы у 141 из них. Риск повреждения возрастал с увеличением суммарной дозы преднизолона. Однако он существенно не менялся при кумулятивной дозе преднизолона < 180мг/мес, что эквивалентно 6мг/сут [12]. В нашем случае пульс-терапия высокими дозами метипреда проводилась только в начале заболевания, и основное повреждающее действие ГК связано с их общей кумулятивной дозой (18 365мг), а также с высокой среднемесячной дозой за последние 3,5 года (25мг/сут = 750мг/мес в пересчете на преднизолон).

У описанной нами больной на фоне лечения ГК отмечалось достоверное снижение активности СКВ, но и серьезные нарушения, связанные с их побочным действием.

ГК-индуцированный остеопороз — наиболее частое осложнение длительной гормональной терапии. Значительное снижение минеральной плотности костной ткани обычно отмечается уже в первые 6–12 мес лечения и коррелирует с кумулятивной дозой ГК. Хотя снижение минеральной плотности костной ткани является фактором риска переломов, ГК-индуцированный остеопороз относится к числу обратимых изменений [13, 14]. ГК уменьшают абсорбцию кальция, увеличивают его выведение почками, снижают продукцию половых гормонов и гормона роста, индуцируют истощение мышц и модулируют сигналы ядерного фактора κ B (NF- κ B) и активатора протеина-1

в кости, что приводит к увеличению активности остеокластов и продолжительности их жизни, вследствие чего усиливается резорбция кости. Содержание маркеров костной резорбции на фоне лечения ГК часто повышено [15–17]. У нашей больной при денситометрии выявлен остеопороз в поясничном отделе позвоночника ($T = -3,4$) и в шейке левого бедра ($T = -3,3$). У нее также имелись рентгенологические признаки остеопоротической спондилопатии (склероз замыкающих пластинок позвонков, уменьшение их высоты с двусторонней вогнутостью по типу «рыбьих позвонков») и компрессионные переломы (Th8, Th12), что могло быть одной из причин выраженных болей и обездвиженности.

Развитие аваскулярного некроза кости также может быть связано с назначением высоких доз ГК [18–20]. Аваскулярный некроз кости редко отмечается при РА, а также у больных СКВ, получавших ГК в дозе не более 20 мг/сут [21]. В описанном нами случае выявлялись множественные инфаркты костного мозга, асептический некроз латеральных мыщелков бедренной и большеберцовой костей (см. рисунок, 2), их возникновению могла способствовать высокая кумулятивная доза ГК (18 365 мг), которая привела к появлению гиперкоагуляции, гиперлипидемии и метаболического синдрома. Эти изменения в костях являются одним из факторов, определяющих развитие функциональной недостаточности выраженных болей.

Периодические внутривенные инфузии метилпреднизолона в некоторых случаях сопровождаются возникновением острых артралгий, инфекции, желудочно-кишечных кровотечений, металлического привкуса во рту, гипергликемии, сердцебиения, покраснения лица и повышения АД [6, 15, 22]. В редких

случаях внутривенное введение ГК может индуцировать анафилактические реакции, эпилепсию, аритмию и внезапную смерть [23, 24].

Еще одним следствием длительной гормональной терапии у нашей пациентки стала миопатия. В стационаре были исключены миопатический синдром в рамках СКВ и последствия ОНМК. Обычно выраженная миопатия отмечается на фоне лечения триамцинолоном после 3 мес его приема в дозе 8 мг/сут, на поддерживающих дозах преднизолона она встречается редко. Кроме этого у больной имелись выраженные дерматологические проявления, включавшие экхимозы, множественные стрии, акне и гирсутизм, а также лунообразное лицо (медикаментозный синдром Иценко–Кушинга).

Таким образом, приведенный случай демонстрирует естественное течение хронической СКВ, в течение 10 лет больная наблюдалась с диагнозом РА, и основным клиническим проявлением было поражение суставов. В последующем активность заболевания эффективно контролировалась с помощью ГК. Особенностью случая является неадекватно длительный прием очень высокой поддерживающей дозы ГК (5 таблеток в пересчете на преднизолон в течение 4 лет), что полностью подавило активность СКВ и повлекло за собой развитие большого числа НР (таблица), включая медикаментозный синдром Иценко–Кушинга, хроническую надпочечниковую недостаточность, катаракту, остеопороз, спондилопатию с развитием нестабильности шейного отдела позвоночника и компрессионного перелома позвонков, множественные инфаркты костного мозга, асептический некроз латеральных мыщелков бедренной и большеберцовой костей, стероидную ангиокапиллярпатию, метаболический синдром, дислипидемию.

Терапевтические и побочные эффекты ГК и их наличие у пациентки

Эффекты ГК	Комментарии по применению ГК у пациентки
Терапевтические эффекты ГК при СКВ	
Противовоспалительный эффект	Купирование активности СКВ за счет: – угнетения экспрессии антигенов класса II главного комплекса гистосовместимости, клеточных молекул адгезии (ICAM-1, ELAM-1, E-селектин), провоспалительных цитокинов (суперсемейство фактора некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-1), циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), рецепторов эндотелина; – стабилизации сосудистой проницаемости; – усиления экспрессии липокортина-1; – ингибции функции нейтрофилов (образование супероксидных радикалов, O_2-хемотаксис, адгезия, апоптоз, фагоцитоз, метаболизм арахидоновой кислоты); – снижения миграции мононуклеаров в зону воспаления; – индукции липокортина, липомодулина, макрокортина; – ингибции представления (презентирования) антигенов макрофагами Т-лимфоцитам; – супрессии NF-κB и ЦОГ-2; – подавления синтеза цитокинов (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, интерлейкин-6 и др.); – подавления экспрессии Fc-рецепторов на мембране моноцитов; – увеличения экспрессии Fc-рецепторов на мембране фагоцитов

Продолжение таблицы

Эффекты ГК	Комментарии по применению ГК у пациентки
Противоаллергический/противозудный эффект	—
Нежелательные эффекты ГК	
Угнетение синтеза белка, его ускоренный катаболизм: задержка регенеративных процессов, подавление клеточной пролиферации и фибробластической функции	Стероидная капилляроангиопатия, миопатия, ониходистрофия
Ожирение «по верхнему типу»: перераспределение и накопление жира на животе, дорсальной части шеи, плечах, лунообразное лицо	+
Медикаментозный синдром Иценко—Кушинга	+
Угнетение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы/недостаточность коры надпочечников (синдром отмены)	+
Нарушения высшей нервной деятельности (эйфория, психомоторное возбуждение, психоз, депрессивные состояния)	—
Гипергликемия/диабет	Стероидный диабет
Влияние на водно-солевой баланс, гиперкалиемия (остановка сердца), задержка жидкости, отеки, артериальная гипертензия	Отеки, транзиторная артериальная гипертензия
Опосредованное нарушение метаболизма мочевой кислоты (вторичная подагра)	Вторичная подагра
Атрофия мышц, миопатия	Стероидная миопатия, генерализованная амиотрофия
Резорбтивное действие при нанесении на кожу, атрофия кожи	+
Изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта	—
Остеопороз	Стероидная спондилопатия, остеопороз, компрессионный перелом Th8, Th12
Нарушения менструальной функции	Менопауза с 38 лет
Гирсутизм	+
Гиперкоагуляция	Множественные инфаркты костного мозга, посттромбофлебитическая болезнь: тромбозы задних большеберцовых, малоберцовых, подколенных, суральных, поверхностной бедренной вен с 2 сторон
Стероидная катаракта, провоцирование латентной глаукомы	+
Появление стероидных угрей, пурпуры, телеангиэктазий	+
Асептические некрозы костей	Асептический некроз латеральных мыщелков бедренной и большеберцовой костей
Атравматический разрыв сухожилий	—
Нарушение кроветворения (снижение числа эозинофилов, лимфоцитов, повышение числа нейтрофилов, эритроцитов, тромбоцитов, ретикулоцитов)	Лейкоцитоз, тромбоцитоз
Ранний атеросклероз, дислипидемия	+

демию, вторичную подагру, нарушение толерантности к глюкозе.

Несмотря на то что гормональная терапия является рутинным методом лечения СКВ, ее использование требует определенного опыта и практических навыков.

При назначении ГК необходимо оценить тяжесть течения СКВ, ее активность и предварительный прогноз. Выполнение этих задач возможно при взаимном сотрудничестве врача общего профиля, врача-ревматолога, а также самого больного.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонова В.А. Системная красная волчанка. М.: Медицина, 1972.
2. Bresnihan B. Outcome and survival in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989;48(6):443–5.
3. Gladman D.D. Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheum* 1995;7(5):402–7.
4. Monneaux F., Muller S. Molecular therapies for systemic lupus erythematosus: clinical trials and future prospects. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):234–44.
5. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии (системная и локальная терапия). М., 1998.
6. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Чикликчи А.С., Насонова В.А. Синхронная программная интенсивная терапия у больных с тяжелым течением ревматоидного артрита. *Тер архив* 2002;74(5):112–8.
7. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. 8-е изд., перераб., доп. и испр. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
8. Ad Hoc Working Group on Steroid-Sparing Criteria in Lupus. Criteria for steroid-sparing ability of interventions in systemic lupus erythematosus meeting. *Arthritis Rheum* 2004;50(11):3427–31.
9. Chambers S.A., Allen E., Rahman A., Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(6):673–5.
10. Gladman D.D., Urowitz M.B., Rahman P. et al. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003;30(9):1955–9.
11. Zonana-Nacach A., Barr S.G., Magder L.S., Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000;43(8):1801–8.
12. Thamer M., Hernan M.A., Zhang Y. et al. Prednisone, lupus activity and permanent organ damage. *J Rheumatol* 2009;36(3):560–4.
13. Trikudantan S., McMahon G.T. Optimum management of glucocorticoid-treated patients. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(5):262–71.
14. Yee C.S., Crabtree N., Skan J. et al. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):111–3.
15. Ruiz-Irastorza G., Danza A., Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(7):1145–53.
16. Korczowska I., Olewicz-Gawlik A., Hrycaj P., Lacki J. The effect of long-term glucocorticoids on bonemetabolism in systemic lupus erythematosus patients: the prevalence of its anti-inflammatory action upon bone resorption. *Yale J Biol Med* 2003;76(2):45–54.
17. Engvall I.L., Svensson B., Tengstrand B. et al. Impact of low-dose prednisolone on bone synthesis and resorption in early rheumatoid arthritis: experiences from a two-year randomized study. *Arthritis Res Ther* 2008;10(6):R128.
18. Oniuma K., Harada Y., Nawata Y. et al. Osteonecrosis in patients with systemic lupus erythematosus develops very early after starting high dose corticosteroids treatment. *Ann Rheum Dis* 2001;60(12):1145–8.
19. Gladman D.D., Chaudhry-Ahluwalia V., Ibañez D. et al. Outcomes of symptomatic osteonecrosis in 95 patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheum* 2001;28(10):2226–9.
20. Prasad R., Ibanez D., Gladman D., Urowitz M. The role of non-corticosteroid related factors in osteonecrosis (ON) in systemic lupus erythematosus: a nested case-control study of inception patients. *Lupus* 2007;16(3):157–62.
21. Hoes J.N., Jacobs J.W., Boers M. et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007;66(12):1560–7.
22. Burlingme M.B., Delafuente J.C. Treatment of systemic lupus erythematosus. *Drug Intell Clin Pharm* 1998;22(4):283–9.
23. Moses R.E., McCormick A., Nickey W. Fatal arrhythmia after pulse methylprednisolone therapy. *Ann Intern Med* 1981;95(6):781–2.
24. Suchman A.L., Condemi J.J., Leddy J.P. Seizure after pulse therapy with methylprednisolone. *Arthritis Rheum* 1983;26(1):117.