

# Проявления гиперкортицизма у больных на фоне короткого курса лечения системными глюкокортикоидами

Профессор А.В. Древаль, к.м.н. И.В. Комердус, Н.А. Будул, д.м.н. Т.А. Бритвин, профессор С.А. Терпигорев, к.м.н. Т.Г. Кабанова, А.В. Чеканова

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель:** сопоставить проявления гиперкортицизма у больных, получающих пероральные глюкокортикоиды (ПГК) по поводу саркоидоза легких, и у больных с глюкокортикоидостеромой.

**Материал и методы:** в исследование были включены 36 больных (26 (72,2%) женщин и 10 (27%) мужчин, средний возраст – 51 [39,5; 63,7] год), принимающих ПГК по поводу саркоидоза легких (группа А), и 32 больных (30 (93,7%) женщин и 2 (6,3%) мужчины, 41,5 [32,2; 54,0] года) с глюкокортикоидостеромой (группа Б).

**Результаты:** проявления гиперкортицизма чаще наблюдались в группе Б, чем в группе А ( $p < 0,05$ ). В группе А с увеличением дозы ПГК частота некоторых проявлений (матронизм, гипокалиемия, гиперхолестеринемия) нарастала ( $r = 0,4$ ;  $p = 0,01$ ). Артериальная гипертензия в группе А встречалась в 47,2% случаев, в группе Б – в 96,9% случаев ( $p < 0,05$ ). В группе А по данным денситометрии остеопороз регистрировался у 4 (22,2%) пациентов, остеопения – у 2 (11,1%). В группе Б остеопороз выявлен у 5 (25%) пациентов, остеопения – у 5 (25%). В группе А спустя 1 мес. приема ПГК были выявлены нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) у 3 пациентов, нарушенная гликемия натощак (НГН) – у 2, НТГ+НГН – у 1. В группе Б сахарный диабет (СД) выявлен у 2 пациентов, НТГ – у 6, норма – у 8.

**Выводы:** проявления гиперкортицизма чаще наблюдались у пациентов группы Б, чем у пациентов группы А. Чем выше была доза ПГК на килограмм массы тела в группе А, тем некоторые проявления гиперкортицизма встречались чаще. Нарушения плотности костной ткани в обеих группах встречались с одинаковой частотой. Спустя 1 мес. приема ПГК в группе А отмечались нарушения углеводного обмена, которые ранее не были диагностированы.

**Ключевые слова:** глюкокортикоиды, гиперкортицизм, проксимальная миопатия, стрии, синдром Иценко – Кушинга.

**Для цитирования:** Древаль А.В., Комердус И.В., Будул Н.А. и др. Проявления гиперкортицизма у больных на фоне короткого курса лечения системными глюкокортикоидами // РМЖ. 2017. № 22. С. 1603–1606.

## ABSTRACT

Manifestations of hypercorticism in patients on the background of a short course of systemic glucocorticoids treatment

Dreval A.V., Komeredus I.V., Budul N.A., Britvin T.A., Terpigorev S.A., Kabanova T.G., Chekanova A.V.

Moscow Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky

**Aim:** to compare the manifestations of hypercorticism in patients receiving oral glucocorticoids (OGC) for lungs sarcoidosis, and in patients with glucocorticosteroma.

**Patients and methods:** the study included 36 patients (26 (72.2%) women and 10 (27%) men, 51 [39.5, 63.7] years) who took OGC for lungs sarcoidosis (group A) and 32 patients (30 (93.7%) women and 2 (6.3%) men, 41.5 [32.2, 54.0] years) with glucocorticosteroma (group B).

**Results:** manifestations of hypercorticism were more often observed in group B than A ( $p < 0.05$ ). In group A, with increasing dose of OGC, the frequency of certain manifestations (matronism, hypokalemia, hypercholesterolemia) increased ( $r = 0.4$ ,  $p = 0.01$ ). Arterial hypertension in group A was found in 47.2% of cases, in group B - 96.9% of cases ( $p < 0.05$ ). In group A, according to densitometry, osteoporosis was recorded in 4 (22.2%) patients, osteopenia - in 2 (11.1%) patients. In group B: osteoporosis was detected in 5 (25%) pts., osteopenia - in 5 (25%) pts. In group A, after a month of taking OGC, impaired glucose tolerance (IGT) was detected in 3 pts, impaired fasting glycemia (IFG) - in 2 pts, IGT + IFG - in 1 pt. In group B: diabetes mellitus (DM) was detected in 2 pts., IGT - in 6 pts., norm - in 8 pts.

**Conclusion:** manifestations of hypercorticism were more often observed in patients of group B than A. In group A the higher the dose of OGC per kilogram of body weight, the more manifestations of hypercorticism were observed. Disturbances in bone density in both groups occurred with the same frequency. After 1 month of taking OGC in group A there were violations of carbohydrate metabolism, which had not previously been diagnosed.

**Key words:** glucocorticoids, hypercorticism, proximal myopathy, stretch marks, Cushing's syndrome.

**For citation:** Dreval A.V., Komeredus I.V., Budul N.A. et al. Manifestations of hypercorticism in patients on the background of a short course of systemic glucocorticoids treatment // RMJ. 2017. № 22. P. 1603–1606.

## Введение

Впервые глюкокортикоидный препарат был применен в 1948 г. у больного с ревматоидным артритом. В настоящее время препараты с глюкокортикоидным действием используются в терапевтической практике, прежде всего в качестве

противовоспалительных средств или иммуносупрессантов [1]. Вместе с тем глюкокортикоидные препараты сохраняют в той или иной степени спектр других характерных системных эффектов естественных глюкокортикоидов, которые рассматриваются терапевтами как побочные (нежелатель-

ные) явления. К ним относятся прежде всего ПГК, которые применяются системно (перорально или инъекционно). Клинические проявления гиперкортицизма были сформированы эндокринологами в результате наблюдения за проявлениями синдрома или болезни Иценко – Кушинга. В связи с этим неочевидно, можно ли использовать в терапевтической практике клинические представления о проявлениях эндогенного гиперкортицизма для наблюдений за побочными эффектами, развивающимися при применении синтетических глюкокортикоидов, которые структурно отличаются от естественных. Выявление специфического спектра побочных эффектов ряда современных глюкокортикоидных препаратов и составляет предмет нашего исследования.

**Цель исследования:** сопоставить клинические проявления гиперкортицизма у больных саркоидозом легких, получающих глюкокортикоиды, и у больных с глюкокортикоидостеромой.

### Материал и методы

Группу обследования составили больные, которые проходили лечение в МОНИКИ: пациенты отделения пульмонологии, получающие метилпреднизолон (МП) по поводу саркоидоза легких (группа А), и пациенты отделения терапевтической эндокринологии с эндогенным гиперкортицизмом (глюкокортикоидостеромой) (группа Б). Клиническая характеристика групп А и Б представлена в таблице 1 (данные в таблицах представлены как медиана, 25 и 75 перцентиль (Me [25; 75])).

Больные группы А были осмотрены до и спустя 1 мес. от начала терапии ПГК. Осмотр проводился согласно разработанному опроснику, который включал в себя сбор жалоб и анамнеза, общеклинический осмотр с измерением артериального давления (АД), окружности талии и бедер (ОТ/ОБ), индекса массы тела (ИМТ). По этой же схеме проводился осмотр больных группы Б.

**Таблица 1. Исходные характеристики исследуемых групп пациентов**

Группа	А		Б	
	36		32	
Число больных, n (%)	Жен., n (%)	Муж., n (%)	Жен., n (%)	Муж., n (%)
	26 (72,2%)	10 (27,8%)	30 (93,7%)	2 (6,3%)
Возраст, лет	51 [39,5; 63,7]		41,5 [32,2; 54]	
	52,5 [44; 63,2]	45,6 [34,7; 64,2]	41,5 [32,7; 52]	56,29
Медиана дозы ГК (метилпреднизолон), мг/сут	24 [18; 24]		–	
Медиана длительности эндогенного гиперкортицизма, мес.			54 [33; 72]	

С учетом того, что пациенты в группе А имели разную массу тела, группа была разделена на подгруппы, исходя из перерасчета ПГК в мг/кг массы тела (табл. 2).

Большим в обеих группах выполнялись лабораторные исследования (в лаборатории МОНИКИ):

- адренкортикотропный гормон (АКТГ) в плазме крови (методом иммунорадиометрического исследования (Immulite 2000, США), референсные значения: утром – 0,8–11 пмоль/л, вечером – 0–5,0 пмоль/л);

- кортизол крови (методом иммунорадиометрического исследования (Immulite 2000, США), референсные значения: утром – 190,0–650,0 нмоль/л, вечером – 50,0–350,0 нмоль/л);

- суточная экскреция свободного кортизола с мочой (методом радиоиммунного анализа (DSL-2100, США), референсные значения – 80,0–250,0 нмоль/л/сут);

- гликированный гемоглобин (методом капиллярного электрофореза (Capillarys 2 FLEX, Sebia S.A., Франция (2015 г.)), референсные значения – 4,3–5,8%);

- холестерин (методом спектрофотометрии (Beckman Coulter AU), референсные значения – 3,3–5,2 ммоль/л);

- калий (анализ электролиты) (Beckman Coulter AU – ISE, AVL 9180), референсные значения – 4,0–5,2 ммоль/л);

- пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) (без сахарного диабета в анамнезе) с 75 г глюкозы (методом спектрофотометрии (Beckman Coulter AU), референсные значения: исходно уровень глюкозы в венозной плазме < 6,1 ммоль/л, через 2 ч, после нагрузки 75 г глюкозы, уровень глюкозы < 7,8 ммоль/л).

**Статистический анализ:** количественные параметры, у которых отсутствовало нормальное распределение, оценивали по медиане [25 перцентиль; 75 перцентиль]. Для выявления корреляционной зависимости применялся метод непараметрической корреляции Пирсона. Для сравнения частоты встречаемости качественных параметров между 2 группами применялся критерий  $\chi^2$ , для сравнения количественных параметров в 2 группах – критерий Манна – Уитни. Уровень статистической значимости – 5% ( $p < 0,05$ ). При статистическом анализе данных применяли программу IBM SPSS Statistics (версия 17.0).

### Результаты

Жалобы и другие клинические проявления гиперкортицизма были разделены на более характерные для гиперкортицизма («большие» критерии) и менее характерные («малые» критерии) (табл. 3) [2, 3].

### «Большие» критерии гиперкортицизма

В обеих группах наиболее частым проявлением гиперкортицизма был матронизм, но достоверно чаще он встречался в группе Б (табл. 3). С увеличением дозы ГК частота

**Таблица 2. Доза принимаемых ПГК (метилпреднизолон) в группе А, исходя из перерасчета в мг/кг массы тела**

Группа	Группа А							
	0,2–0,3		0,31–0,4		0,41–0,5		0,51–0,6	
Количество пациентов, n (%)	11		15		6		4	
	Жен., n (%)	Муж., n (%)	Жен., n (%)	Муж., n (%)	Жен., n (%)	Муж., n (%)	Жен., n (%)	Муж., n (%)
	6 (54,5%)	5 (45,5%)	11 (73,3%)	4 (26,7%)	5 (83,3%)	1 (16,7%)	4 (100%)	–
Возраст, лет	52 [44; 59]		49 [38; 65]		42 [36,5; 53,7]		57 [52,2; 67,7]	
	52,5 [44,2; 56]	50 [33,5; 67]	63 [45; 67]	37,5 [33,5; 67]	39 [36; 47,5]	65	57 [52,2; 67,7]	–

матронизма нарастала до дозы 0,51–0,6 мг/кг (рис. 1). Второй по частоте была жалоба на мышечную слабость (проксимальная миопатия), которая тоже достоверно чаще встречалась у пациентов группы Б (табл. 3). Склонность к образованию гематом намного чаще отмечалась в группе Б, чем в группе А (81,2% против 8,3%). При этом в группе А этот симптом наблюдался только у больных, получавших ГК в дозе 0,2–0,4 мг/кг массы тела. Стрии наблюдались только у больных группы Б (43,7%).

#### «Малые» критерии гиперкортицизма

Среди неспецифических симптомов наиболее часто выявлялась жалоба на прибавку веса, причем достоверно чаще у больных группы Б. Темп прибавки массы тела в месяц также был выше в группе Б. Жалобы на быструю утомляемость отмечались только в группе Б, причем очень часто. Нарушения менструального цикла у женщин репродуктивного возраста чаще наблюдались у больных в группе Б, чем

**Таблица 3. «Большие» и «малые» критерии гиперкортицизма у пациентов в группах А и Б**

Жалоба	Группа А (%)	Группа Б (%)
<i>Изменение внешности</i>		
Матронизм	33,3	56,2*
Прибавка в весе	33,3	87,5*
Отеки нижних конечностей	5,6	3,1
<i>Костно-мышечная система</i>		
Проксимальная миопатия	13,8	75*
<i>Кожа и ее придатки</i>		
Легкое образование гематом	8,3	81,2*
Стрии	0	43,7*
Акне	2,8	6,3
Длительное заживление ран	0	34,4*
Гирсутизм у женщин	0	28,1*
Выпадение волос	5,6	25*
<i>Нервная система</i>		
Эмоциональная лабильность (раздражительность, плаксивость)	27,7	31,3
Бессонница	16,7	34,4
Быстрая утомляемость	0	84,4*
Головокружение	8,3	0
Нарушение памяти	5,6	43,7*
Боль в спине	0	34,4*
Судороги ног	8,3	0
Повышение аппетита	27,7	43,7
Снижение аппетита	5,6	3,1
<i>Репродуктивная система</i>		
Нарушение менструального цикла	16,6 (2 из 12)	50 (11 из 22)*
Снижение либидо	2,8	18,6*

\*- статистически значимые различия между группами А и Б.

**Таблица 4. Другие проявления гиперкортицизма в группах А и Б**

Критерий	Группа А	Группа Б
Гипокалиемия, %	30,5	25
Калий, ммоль/л	4,0 [3,7; 4,3]	4,3 [3,9; 4,6]*
Гиперхолестеринемия, %	66,6	81,2
Холестерин, ммоль/л	6,3 [5,0; 7,3]	6,2 [5,4; 6,9]

\*- статистически значимые различия между группами А и Б.

в группе А. Жалобу на снижение либидо в группе Б предъявляли 6 пациенток, в группе А данная жалоба присутствовала только у 1 пациента.

#### Другие проявления гиперкортицизма

По данным лабораторных исследований, наиболее частыми проявлениями гиперкортицизма были гипокалиемия и гиперхолестеринемия в обеих группах (табл. 4), без достоверных различий между ними ( $p > 0,05$ ).

#### Осложнения гиперкортицизма

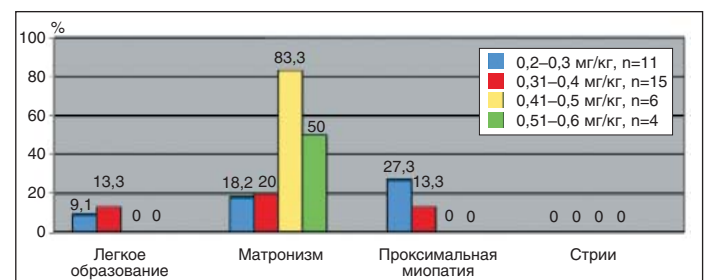
Среди наиболее частых осложнений гиперкортицизма в обеих группах были артериальная гипертензия, остеопороз/остеопения и нарушения углеводного обмена.

#### Обсуждение

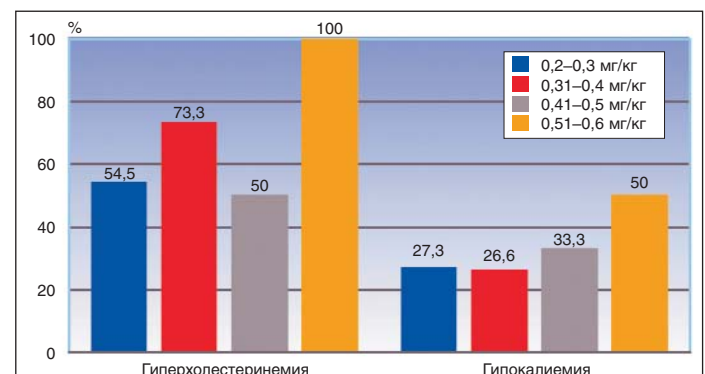
Клинические проявления гиперкортицизма, как специфические, так и неспецифические (табл. 3), достоверно чаще встречались у пациентов группы Б по сравнению с группой А ( $p < 0,05$ ). Большая частота возникновения проявлений гиперкортицизма у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, вероятнее всего, была связана с длительностью заболевания. Так, у пациентов группы Б медиана длительности заболевания составила 54 мес., что было достоверно больше, чем в группе А ( $p < 0,001$ ), где длительность приема ПГК составила всего 1 мес. Таким образом, клинические проявления гиперкортицизма были более выражены при эндогенном гиперкортицизме, чем на фоне приема МП.

Частота некоторых побочных эффектов в группе А возрастала с увеличением дозы МП, в частности жалоба на матронизм (рис. 1), также отмечались гипокалиемия и гиперхолестеринемия (рис. 2).

Жалобы на нарушение менструального цикла среди женщин репродуктивного возраста чаще наблюдались у



**Рис. 1. Другие проявления гиперкортицизма в группе А (исходя из перерасчета дозы ПГК в мг/кг массы тела)**



**Рис. 2. «Большие» критерии гиперкортицизма в группе А (исходя из перерасчета дозы ПГК в мг/кг массы тела)**

Таблица 5. Биологические эффекты ПГК

Препарат ГК	Противовоспалительное действие (соотношение)	Минералокортикоидная активность (соотношение)
Гидрокортизон	1	1
Метилпреднизолон	5	0,5

больных в группе Б, чем в группе А. При этом по возрасту они не отличались ( $p=0,3$ ).

Были жалобы, которые наблюдались у пациентов группы Б и отсутствовали в группе А. Это жалобы на акне, стрии, гирсутизм, длительное заживление ран и боль в спине, что связано с особенностями биологического действия МП (табл. 5) [6].

Артериальная гипертензия при эндогенном гиперкортицизме, по данным суточного мониторирования артери-

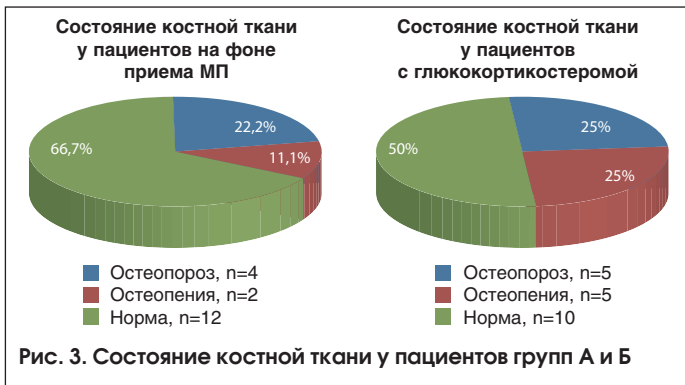


Рис. 3. Состояние костной ткани у пациентов групп А и Б

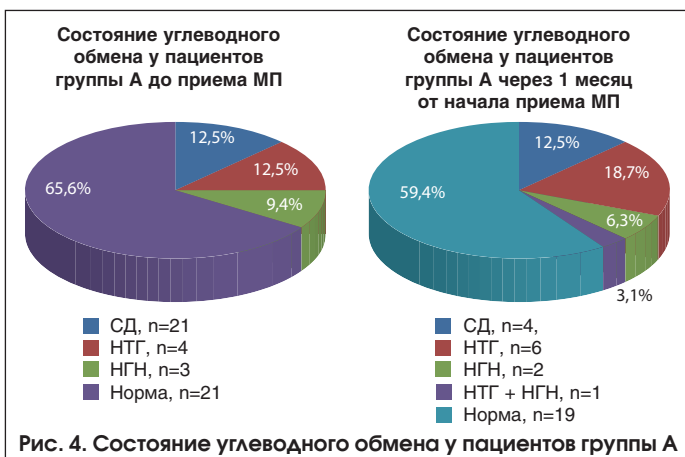


Рис. 4. Состояние углеводного обмена у пациентов группы А

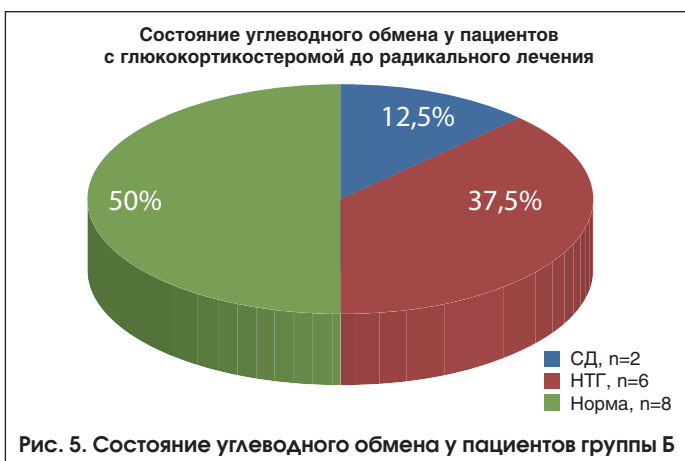


Рис. 5. Состояние углеводного обмена у пациентов группы Б

ального давления (СМАД), была диагностирована в 96,9% случаев, что было достоверно чаще, чем у пациентов на фоне приема ПГК – 47,2% случаев ( $p<0,05$ ).

Частота нарушений плотности костной ткани у пациентов групп А и Б между собой достоверно не отличалась ( $p>0,05$ ) (рис. 3). Остеопороз (ОП) в группе А был диагностирован у 4-х пациентов из 18, которым была проведена денситометрия: 3 женщины в возрасте 70,5 и 61 года (на момент проведения денситометрии все пациентки находились в менопаузе), а также у 1 мужчины в возрасте 65 лет, что соответствует данным о развитии ОП в популяции [4, 5]. Медиана возраста пациенток с ОП в группе Б составила 31 [24,5; 40,5] год, они были моложе по сравнению с группой А ( $p<0,05$ ). Также у 3 из 5 пациентов группы Б с диагностированным ОП возникли малотравматичные переломы ребер и позвоночника. В группе А переломы отсутствовали.

Нарушения углеводного обмена, которые отсутствовали до приема МП, по данным орального глюкозо-толерантного теста (ОГТТ) у пациентов группы А, спустя 1 мес. от начала приема ПГК были отмечены у 6 пациентов из 28 (рис. 4). Так, у 3 пациентов развилась нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ), у 2 – нарушенная гликемия натощак (НГН), и у 1 пациента была отмечена комбинация двух типов нарушения углеводного обмена – НТГ+НГН. В группе Б сахарный диабет был диагностирован у 2 пациентов, у 6 – НТГ (рис. 5).

## Выводы

1. Клинические проявления гиперкортицизма чаще наблюдались у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, чем с экзогенным. Возможно, это связано как с отличительными особенностями биологического действия эндогенного кортизола и метилпреднизолона, так и с существенно менее продолжительным приемом метилпреднизолона по сравнению с длительностью эндогенного гиперкортицизма.

2. Наиболее характерными лабораторными проявлениями гиперкортицизма в обеих группах были гипокалиемия и гиперхолестеринемия, причем выраженность этих изменений была сопоставима при эндогенном и экзогенном гиперкортицизме ( $p>0,05$ ).

3. Чем выше была доза метилпреднизолона на килограмм массы тела, тем проявление гипокалиемии, гиперхолестеринемии и частоты матронизма были больше.

4. В конце месячного курса лечения метилпреднизолоном частота остеопороза не превышала общепопуляционную, в то время как у больных с эндогенным гиперкортицизмом она была повышенной.

5. Через 1 мес. приема метилпреднизолона в группе А нарушение углеводного обмена развилось у 21,5% больных, причем только в виде ранних нарушений углеводного обмена (НТГ – 10,7%, НГН – 7,2%, НТГ+НГН – 3,6%).

## Литература

1. Дыдыкина И.С., Баранова И.А., Маслова К.А., Беневоленская Л.И. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз // Научно-практическая ревматология. 2005. № 1. С. 69–75. [Dydykina I.S., Baranova I.A., Maslova K.A., Benevolenskaya L.I. Glyukokortikoid-inducirovannyj osteoporoz // Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2005. № 1. S. 69–75 (in Russian)].
2. Nieman L.K., Biller B.M.K. et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2008. Vol. 93(5). P. 1526–1540.
3. Древал А.В. Эндокринология. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 544 [Dreval A.V. Endokrinologiya. Rukovodstvo dlya vrachej. M.: GEOTAR-Media, 2016. S. 544 (in Russian)].
4. Lim L.S., Hoeksema L.J. et al. Screening for Osteoporosis in the Adult U.S. Population // Am J Prev Med. 2009. Vol. 36(4). P. 366–375.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>