

Є.Х. Заремба

Львівський національний
медичний університет
ім. Данила Галицького

КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ПРЕРИВЧАС- ТОГО КУРСУ ЛІКУВАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДАМИ ТА ІНСУЛІНОМ

Резюме

У статті наведено клініко-експериментальне обґрунтування почергового (через день) введення глюкокортикоїдів та інсуліну при лікуванні терапевтичних хворих. Аналіз результатів лікування 149 хворих показав, що при щоденному (за три прийоми) призначенні глюкокортикоїдів значне покращання стану відмічено лише в 15 (10,1%) хворих. У 40 (26,8%) пацієнтів, які щоденно приймали кортикостероїди, лікування було неефективним. При почерговому (через день) призначенні 227 хворим глюкокортикоидів та інсуліну в більшості хворих уже в кінці першого тижня виявлено значне покращання стану (зменшення болі й скованості в суглобах, нормалізація температури тіла, зменшення кашлю та покращання відходження харкотиння, полегшення дихання та ослаблення приступів задухи при бронхіальній астмі). Після 30-денного лікування значне покращання відмічено у 62 (27,3%) хворих, покращання – у 160 (70,5%).

Ключові слова

Почергове призначення, гормональні препарати, кортикостероїди, інсулін.

Застосування при лікуванні хворих глюкокортикоїдів зумовлено їх високою біологічною активністю та регулюючим впливом на багато метаболічних реакцій в організмі. При їх вживанні в певних дозах вони здатні спрямовано впливати на фази запалення, змінювати перебіг алергічних реакцій, впливати на обмінні процеси. У зв'язку з цим, лікування ними признається патогенетичним, покази до їх застосування визначаються, в основному, характером патологічного процесу, а не нозологічною формою.

Отримано переконливі результати при терапії глюкокортикоїдами хворих на гострі лейкози, хронічні лімфолейкози та лімфоми. При впровадженні в клінічну практику кортикоїдних препаратів з'явилася можливість полегшити перебіг патологічного процесу та отримати виражену ремісію при системних аутоімунних захворюваннях сполучної тканини.

Клінічні спостереження вказують на успішне використання глюкокортикоїдів при лабільних та інсулінорезистентних формах цукрового діабету, при алергії до інсуліну, хоча здавалось би, на перший погляд, призначення їх при гіперглікемії не обґрунтовано, оскільки вони самі можуть викликати розвиток «стероїдного діабету». Виявляється, що при інсулінорезистентності, викликаній продукцією надлишкової кількості антиінсулінових антитіл, використання кортикостероїдів здатне знизити утворення останніх і зменшити добову потребу в інсуліні.

© Є.Х. Заремба

Однак, тривале призначення фармакологічних доз глюкокортикоїдних гормонів призводить до пригнічення імунітету, виникнення різних бактеріальних ускладнень, появи синдрому Іценко-Кушинга, розвитку стероїдного діабету та виразок шлунково-кишкового тракту, а після відміни препаратів – до клінічних проявів недостатності кори наднирників та інших ускладнень. Це змусило клініцистів переглянути покази до призначення стероїдів, застосовувати їх тільки в тих випадках, коли за допомогою інших (негормональних) лікувальних засобів неможливо досягнути змін у перебігу захворювання.

Застосування кортикостероїдів із лікувальною метою підвищує сумарну їх кількість в організмі, що призводить не лише до підсилення, а й до порушення нормального їх впливу. Із цим пов'язано виникнення різних побічних явищ, найбільш небезпечним з яких є пригнічення функції кори наднирників і передньої долі гіпофіза. Пригнічення функції кори наднирників призводить до розвитку «синдрому відміни», що характеризується погіршенням стану хворого, проявами попередніх симптомів захворювання після відміни глюкокортикоїдних препаратів.

Бажання максимально використати морфостатистичні властивості кортикоїдних гормонів та уникнути побічного їх впливу, змушують клініцистів займатися вивченням терапевтичної ефективності різних доз і схем призначення гормональних препаратів із метою відбору кращих із них. Особливою

уваги заслуговують пошуки можливостей попередження пригнічення функції кори наднирників, із чим пов'язаний розвиток «синдрому відміни» з поверненням симптомів захворювання.

Для попередження пригнічення глюкокортикоїдної функції було запропоновано періодичне призначення АКТГ – природного стимулятора функції кори наднирників. Проте, при застосуванні АКТГ спостерігається пригнічення (по принципу зворотного зв'язку) функції гіпофіза, що призводить до погіршення загальної реактивності організму. Крім того, енергетична стимуляція АКТГ функції кори наднирників, пригніченої тяжким перебігом хвороби та тривалою стероїдною терапією, може викликати геморагічний некроз тканин надниркових залоз.

Аналіз даних літератури та наші власні спостереження свідчать про те, що прийом дводобової дози кортикостероїдних препаратів вранці (через день) дозволяє отримати терапевтичний ефект і уникнути пригнічення функції кори наднирників. Більше того, при дослідженні функції наднирників у процесі лікування кортикостероїдними препаратами встановлено, що переривчасте (через день) призначення глюкокортикоїдів призводить до підвищення екскреції стероїдів зі сечею, що пояснюється покращанням (тренуванням) функції надниркових залоз. Відомо також, що введення інсуліну (антагоніста глюкокортикоїдів) підсилює гормонотворення корою наднирників.

Наведені результати досліджень є основою до вивчення функції кори наднирників та аналізу клінічних результатів лікування хворих при переривчастому (через день) призначенні глюкокортикоїдів та інсуліну. Перед проведенням клінічних результатів нами в експерименті на морських свинках досліджено структурні та гістохімічні зміни в наднирниках під впливом преднізолону та інсуліну, введених згідно різних схем протягом 30 днів.

Мета роботи – дослідження функції кори наднирників та інсулярного апарату підшлункової залози в експерименті на морських свинках і хворих, які з лікувальною метою приймали переривчасто (через день) глюкокортикоїди та інсулін.

Результати експериментальних досліджень. Дослідження проведено на 210 морських свинках, розділених на 6 груп. Першій групі тварин щоденно вводили преднізолон, другій – інсулін щоденно, третій – преднізолон через день, четвертій – інсулін через день, п'ятій – по чергово (через день) преднізолон та інсулін. Шоста група служила контролем – перебувала на загальному режимі, гормонів не отримувала.

Гормони вводили протягом 30 днів. Преднізолон хімічного заводу Гедеон-Ріхтер (Угорщина) вводили (внутрішньом'язово в стегно) із розрахунку 1 мг на 100 г маси тварини при щоденному призначенні та 2 мг – при введенні через день; інсулін (простий) підшкірно в ділянку живота 0,1 ОД при щоденному введенні та 0,2 ОД при призначенні через день. Такі

دوزи препаратів добре переносилися тваринами. Вбивали тварин шляхом декапітації.

Щоденне введення тваринам преднізолону викликало атрофічні та дистрофічні зміни в тканинах наднирників, що супроводжувалося зменшенням відносної маси надниркових залоз, збільшенням кількості кетостероїдів і ліпідних включень у клітинах пучкової та сітчастої зон, зниженням реакції на рибонуклеїнову кислоту (фото 1). При щоденному введенні преднізолону спостерігалось зменшення кількості та розмірів панкреатичних островців, величини інсулярних клітин та їх ядер (фото 2).

Пониження функції кори наднирників супроводжувалося порушенням остеогенезу та структури кісткової тканини – розрідженням (резорбцією) кісткової тканини, послабленням апозитивного відкладення нової кісткової тканини (фото 3).

Щоденне введення преднізолону супроводжувалося підвищенням рівня цукру та ліпідів у крові тварин, розвитком (або загостренням) запальних процесів (лімфоденітів, пневмоній та ін.), що пов'язано, мабуть, із порушенням імуногенезу, зменшенням продукції антитіл, пригніченням реактивності організму.

Щоденне введення інсуліну супроводжувалося деякою стимуляцією функції кори наднирників, про що можна було судити по зниженню кількості аскорбінової кислоти в тканинах залози. Проте, відносна маса та морфологія наднирників суттєво не відрізнялися від таких у контролі. Щоденне призначення інсуліну супроводжувалося також редуцією ендокринної частини підшлункової залози, що виражалося зменшенням кількості та розмірів панкреатичних островців і величини інсуліноцитів.

При проведенні курсу щоденних ін'єкцій інсуліну спостерігалось підвищення рівня цукру в крові, що може бути пов'язано зі зменшенням вмісту інсуліну в крові в результаті пригнічення інкреторної функції підшлункової залози. Відмічено також зниження рівня ліпідів в крові, гальмування процесів остеогенезу, зміна складу основної міжклітинної кісткової тканини, зменшення в ній волокнистих структур.

У групі тварин, які отримували преднізолон через день, відмічено достовірне збільшення, порівняно з контролем, відносної маси наднирників, зменшення в них аскорбінової кислоти, ліпідів та кетостероїдів, що свідчить про підсилення функції надниркових залоз (фото 4). Інкреторна частина підшлункової залози в цій групі тварин представлена у вигляді скупчення клітин, нерідко великих розмірів, що складаються з клітин зі світлими ядрами.

У ряді випадків чіткі границі панкреатичних островців відсутні. Кількість гранул у β -клітинах знижена внаслідок підвищення їх функції (фото 5).

Структура кісткової тканини не відрізнялася від структури кісток тварин контрольної групи. Рівень цукру, загального холестерину та тригліцеридів у крові відповідав контрольним величинам.

При мікроскопічному вивченні надниркових за-

лоз морських свинок, яким вводили інсулін через день виявлено, що їх структура та цитохімічні особливості близькі до контрольних. Кількість аскорбінової кислоти, кетостероїдів і включень ліпідів у тканинах наднирників зменшена, що вказує на підсилення їх функції. Дослідження морфології підшлункової залози у тварин цієї групи свідчить про підсилення функції панкреатичних островів. Призначення інсуліну через день не впливає на структуру кісткової тканини, сприяє зниженню рівня цукру, суттєво не впливаючи на рівень загального холестерину та тригліцеридів у крові.

При почерговому (через день) введенні преднізолону та інсуліну надниркові залози морських свинок зберігають нормальний вигляд будови. У зовнішніх відділах пучкової зони часто знаходяться клітини, в яких відсутні каплі жиру. Кетостероїди, порівняно з контролем, виявляються в невеликій кількості (фото 6).

У корковому шарі чітко виявляється поверхнево розташована клубочкоподібна та наступна за нею пучкова зони. Пучкова зона складає основну масу кіркової речовини. Вона представлена компактно розміщеними тяжами клітин із дрібнокомірковою цитоплазмою (спонгіоцити). Найглибша сітчаста зона складається із тяжів клітин з ущільненою цитоплазмою та компактними ядрами. Їх цитоплазма є більш вираженою, ніж у контролі, піронінофілією, що свідчить про більший вміст рибонуклеїнової кислоти. Відносна маса надниркових залоз збільшена, вміст аскорбінової кислоти в них зменшений. Ліпідних відкладень в адренкортикоцитах значно менше, ніж у контролі. Острівці Лангерганса виявляються в паренхімі підшлункової залози у вигляді скупчень клітин різної величини. Нерідко зустрічаються великі острівці, основну масу яких складають клітини зі світлими ядрами. Спостерігаються явища ацинозно-інсулярної трансформації. Цитоплазма основної маси інсуліно-

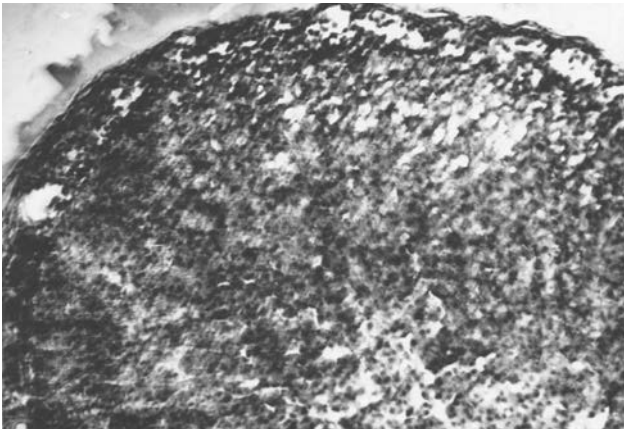


Фото 1. Ділянка кіркової речовини надниркової залози морської свинки при щоденному введенні преднізолону (1 група). Велика кількість ліпідних включень у цитоплазмі клітин пучкової та частково клубочкової зон. Фарбування суданом 3. Об. 8, ок. 10.

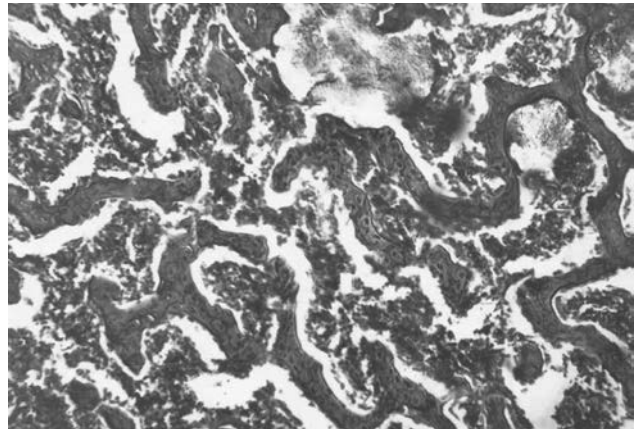


Фото 3. Ділянка епіфіза стегнової кістки морської свинки при щоденному введенні преднізолону. Рухле розташування кісткових перекладин без чітких і рівних контурів. Фарбування гематоксилін-еозином. Об., ок. 10.

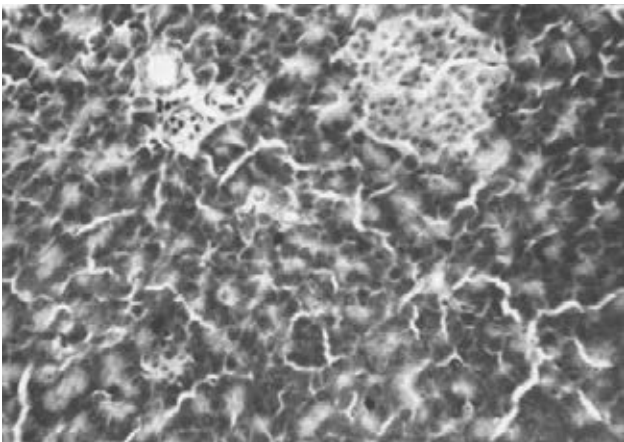


Фото 2. Ділянка підшлункової залози морської свинки при щоденному введенні преднізолону (1 група). Дрібний панкреатичний острівець. Клітинний склад його морфологічно неоднорідний. Фарбування піроніном і метиловим зеленим за Браше. Об. 40, ок. 10.



Фото 4. Ділянка кіркової речовини надниркової залози морської свинки при введенні преднізолону через день (3 група). Помірна кількість кетостероїдів у клітинах пучкової зони та сліди їх у структурних компонентах клубочкової зони. Фарбування реактивом Шиффа. Об. 8, ок. 10.

цитів виявляє слабку піронінофілію (фото 7).

При мікроскопічному дослідженні кісткової тканини видимих змін в її морфології не виявлено. Кісткові балки, як і в контролі, утворюють вузькопетлисту сітку, проміжки між перекладами якої заняті елементами червоного мозку. Зона росту кістки багата формуючими смужками кісткової тканини (фото 8).

Показники цукру, загального холестерину та тригліцеридів у крові тварин залишаються в границях норми.

Отже, при вивченні мікроструктури й гістохімії кори наднирників та острівцевого апарату підшлункової залози при досліді на морських свинках доведено, що щоденне введення преднізолону чи інсуліну негативно впливає на залози, які їх продукують. При цьому спостерігаються атрофічні та дистрофічні зміни паренхіматозних елементів органів.

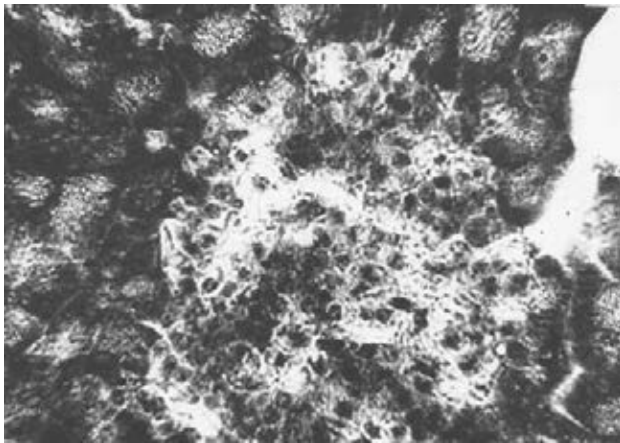


Фото 5. Ділянка підшлункової залози з панкреатичним острівцем морської свинки при введенні преднізолону через день (3 група). Клітинний склад острівця неоднорідний як по морфології, так і по щільності розміщення. Контур острівця нечіткий. Фарбування піроніном і метиловим зеленим за Браше. Об. 49, ок. 10.

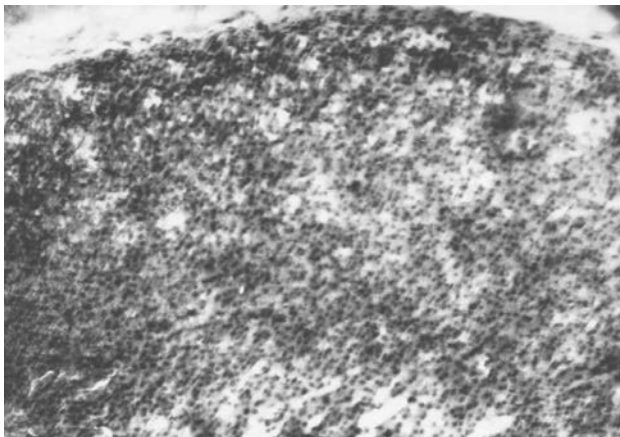


Фото 6. Ділянка кіркової речовини надниркової залози морської свинки при почерговому введенні преднізолону та інсуліну (5 група). Відсутні ліпіди в клітинах клубочкової зони. Значно менше їх у структурних компонентах пучкової зони. Границя зі сітчастою зоною нечітка й нерівна. Фарбування суданом 3. Об. 8, ок. 10.

Пригнічення функції кори наднирників, викликане щоденним введенням преднізолону, негативно впливає на ендокринну частину підшлункової залози, що виражається в зменшенні кількості та розмірів панкреатичних острівців.

Щоденне введення інсуліну суттєво не впливає на кору наднирників. Спостерігається деяке зниження кількості аскорбінової кислоти в залозі, однак морфологія наднирників суттєво не змінюється. Можна думати, що відносно невеликі дози інсуліну, введенні 1 раз на добу в ранні години (у період найбільшої активності залози), суттєво не впливають на мікроструктуру наднирників (залози-антагоніста). Зниження функції надниркових залоз і панкреатичних острівців під впливом щоденного введення гормонів (преднізолону чи інсуліну) призводить до пригнічення остеогенезу, потоншення та резорбції кісткової тканини, підвищення рівня цукру, загального холестерину та тригліцеридів у крові.

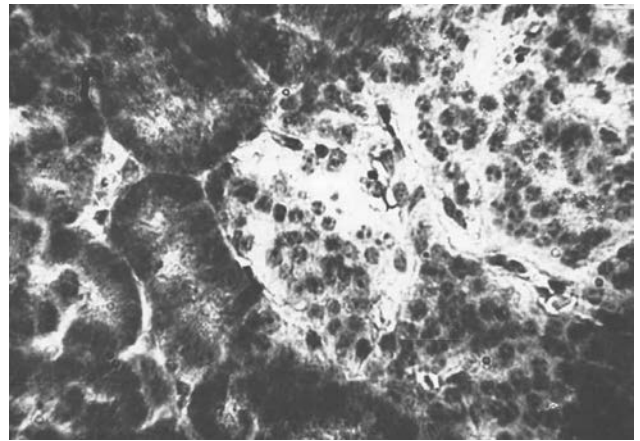


Фото 7. Ділянка підшлункової залози з панкреатичним острівцем морської свинки при введенні преднізолону та інсуліну (5 група). Великий острівець неправильної форми, місцями без чітких границь. Фарбування піроніном і метиловим зеленим за Браше. Об. 40, ок. 10.

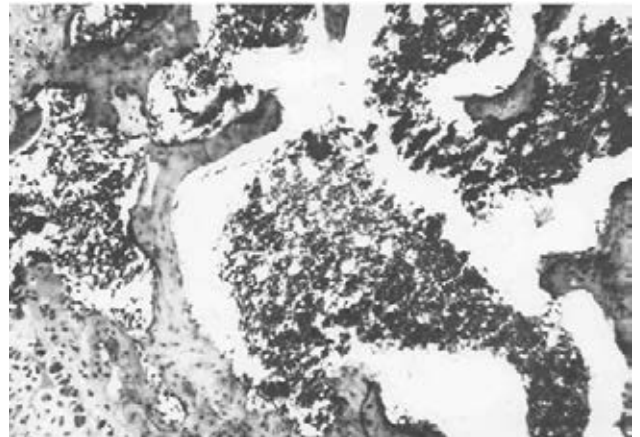


Фото 8. Зона окостеніння стегнової кістки морської свинки при введенні преднізолону та інсуліну (5 група). Особливості тонкої морфології губчастої кістки схожі з контролем. Фарбування за методом Ван-Гісона. Об. 8, ок. 10.

Введення тваринам одного з гормонів (преднізолону чи інсуліну) через день призводить до незначної активності функції залози, яка його продукує, та залози-антагоніста, суттєво не впливаючи на структуру кісткової тканини, вміст цукру та ліпідів у крові тварин.

Почергове (через день) призначення преднізолону та інсуліну сприяє вираженій стимуляції функції кори наднирників, гіперплазії ендокринної частини підшлункової залози (стимуляції функції інсулярного апарату), не викликаючи при цьому змін структури кісткової тканини, рівня цукру, загального холестерину та тригліцеридів у крові морських свинок. Це дозволило нам застосувати метод почергового (через день) введення глюкокортикоїдів та інсуліну в клінічній практиці з надією, що покращання функції кори наднирників у випадках її пригнічення буде сприяти оптимізації терапевтичних результатів, допоможе уникнути побічних явищ при гормональному лікуванні хворих.

Результати дослідження терапевтичних хворих.

Дослідження функції кори наднирників проведено в 149 хворих, які приймали кортикостероїди щоденно в 3 прийоми. Серед них 39 осіб (15 чоловіків і 24 жінки) хворіли на ревматизм, 62 (23 і 39 відповідно) – на ревматоїдний артрит і 48 (16 і 32) – на бронхіальну астму. Статистично опрацьовані результати екскреції 17-КС і 17-КГС зі сечею до початку лікування і в кінці 30-денного курсу гормонотерапії. Проведено визначення 17-ОКС і 11-ОКС у плазмі крові у хворих на бронхіальну астму.

У процесі дослідження встановлено, що в пацієнтів, які приймали глюкокортикоїди щоденно за три приймання, показники виділення 17-КС і 17-КГС зі сечею до лікування були статистично нижчими від рівня показників здорових осіб ($p < 0,05$). Після 30-денного лікування показники виділення стероїдів зі сечею були достовірно нижчими нормальних величин ($p < 0,05$) і суттєво не відрізнялися від початкових (табл. 1).

Рівень 17-ОКС і 11-ОКС у плазмі хворих на бронхіальну астму до лікування виявився достовірно зниженим ($p < 0,05$) порівняно з показниками здорових осіб, після лікування – достовірно зниженим ($p < 0,05$) порівняно з початковими (до лікування) величинами (табл. 2).

З метою дослідження впливу постійного призначення глюкокортикоїдів на функцію острівкового апарату підшлункової залози проведено визначення активності вільного та зв'язаного інсуліну крові у хворих на ревматоїдний артрит, які отримували глюкокор-

тикоїди щоденно за три приймання, з одночасним визначенням рівня глюкози (табл. 3).

Встановлено, що загальна активність інсуліну в крові до лікування була, в основному, знижена, порівняно з нормою, за рахунок зменшення активності зв'язаної фракції гормону ($p < 0,05$). Зниження вільної фракції інсуліну було недостовірним ($p > 0,05$).

Після курсу щоденного лікування глюкокортикоїдами інсулінова активність крові ще більше знизилася. Зниження відбулося, в основному, за рахунок зв'язаної фракції інсуліну ($p < 0,05$). Зниження активності вільного інсуліну було недостовірним ($p > 0,05$).

Вміст цукру в крові цієї групи хворих до лікування склав $5,18$ ммоль/л, після лікування $6,73 \pm 0,3$ ммоль/л. Як видно з таблиці 3, низький рівень інсуліну в крові хворих до лікування кортикостероїдами супроводжувався підвищенням концентрації цукру ($p < 0,05$). Зниження інсулінової активності після глюкокортикоїдної терапії викликало подальше підвищення рівня цукру в крові хворих ($p < 0,001$).

У хворих із тривалим часто рецидивуючим тяжким і середньої тяжкості перебігом захворювання (ревматизмом, ревматоїдним артритом, бронхіальною астмою) при щоденному триразовому призначенні кортикостероїдів спостерігається зниження показників функції кори наднирників, яке супроводжується зменшенням інсулінової активності та підвищенням рівня цукру в крові.

Під спостереженням перебували 227 хворих, які приймали почергово (через день) глюкокортикоїди та інсулін протягом 30 днів. Серед них було 60 хворих на ревматизм (15 чоловіків і 45 жінок), ревма-

Таблиця 1. Динаміка показників екскреції 17-КС і 17-КГС зі сечею у хворих при щоденному триразовому прийомі кортикостероїдів (мкмоль/добу)

Показники	Здорові особи (контроль)		Хворі на ревматизм			
	чоловіки (n=15)	жінки (n=15)	чоловіки (n=15)		жінки (n=24)	
			до лікування (p)	після лікування (p ₁)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)
17-КС	47,1±2,3	26,9±1,7	31,6±2,4**	25,3±1,7 [#]	20,7±1,3*	16,8±1,4 [#]
17-КГС	56,4±2,8	48,1±2,7	46,5±3,4 [#]	37,6±2,1 [#]	39,7±2,3 [#]	31,3±1,7*

Показники	Здорові особи (контроль)		Хворі на ревматоїдний артрит			
	чоловіки (n=15)	жінки (n=15)	чоловіки (n=23)		жінки (n=39)	
			до лікування (p)	після лікування (p ₁)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)
17-КС	47,1±2,3	26,9±1,7	29,7±1,9**	24,3±1,5 [#]	20,1±1,0**	16,2±0,8**
17-КГС	56,4±2,8	48,1±2,7	45,6±2,5**	37,1±1,3 [#]	33,6±2,3**	26,4±1,7*

Показники	Здорові особи (контроль)		Хворі на бронхіальну астму			
	чоловіки (n=15)	жінки (n=15)	чоловіки (n=16)		жінки (n=32)	
			до лікування (p)	після лікування (p ₁)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)
17-КС	47,1±2,3	26,9±1,7	32,3±2,4**	25,1±2,2 [#]	21,3±1,4 [#]	17,1±0,9 [#]
17-КГС	56,4±2,8	48,1±2,7	44,2±2,3*	36,4±2,3 [#]	5,7±2,0**	29,3±1,6*

Примітки: [#] – $< 0,05$; * – $< 0,01$; ** – $< 0,001$. p – достовірність різниці порівняно з контролем. p₁ – порівняно з показниками до лікування

тоїдний артрит – 88 (30 і 58 відповідно), бронхіальну астму – 79 (31 і 1 48).

При статистичному опрацюванні результатів лабораторних аналізів установлено, що в усіх трьох групах хворих рівень екскреції 17-КС і 17-КГС зі сечею перед лікуванням був нижче норми ($p < 0,05$) – див. табл. 4.

Після проведення курсу лікування почерговим введенням преднізолону та інсуліну показники екскреції стероїдів зі сечею достовірно підвищилися, порівняно з показниками до лікування, й суттєво не відрізнялися від величин, характерних для осіб контрольної групи. Підвищення виявлено в усіх досліджених нозологічних формах ($p < 0,01$).

Динаміку статистичних показників 17-ОКС і 11-ОКС у плазмі крові хворих, які з лікувальною метою почергово (через день) приймали глюкокортикоїди та інсулін представлено в таблиці 5.

Дослідження інсулінової активності в крові проводилося до лікування і в кінці гормонотерапії. Загальна активність інсуліну в усіх трьох групах хворих (на ревматизм, ревматоїдний артрит і бронхіальну астму) до початку лікування була нижче нормальних величин. Статистично достовірне зниження було за рахунок зменшення активності зв'язаної фракції гормону ($p < 0,01$). Зниження вільної фракції інсуліну було статистично недостовірним ($p > 0,05$).

Таблиця 2. Динаміка показників 17- ОКС і 11-ОКС у крові хворих на бронхіальну астму при щоденному триразовому призначенні глюкокортикоїдних препаратів

Показники	Здорові особи (n=15)	Хворі на бронхіальну астму (n=20)			
		до лікування		після лікування	
		M±m	p	M±m	p ₁
17-ОКС (мкмоль/л)	0,306±0,02	0,241±0,02	<0,05	0,179±0,017	<0,05
11-ОКС (мкмоль/л)	0,458±0,04	0,356±0,03	<0,05	0,236±0,03	<0,05

Примітки: p – достовірність різниці порівняно з контрольними величинами. p₁ – порівняно з показниками хворих до лікування

Таблиця 3. Динаміка показників активності інсуліну та концентрації цукру в крові хворих ревматоїдним артритом при щоденному триразовому призначенні кортикостероїдів

Обстежені	Показники інсуліну (мг/г/3 год.)			Цукор крові (ммоль/л)
	вільний	зв'язаний	загальний	
Здорові особи (n=15)	2,1±0,23	3,5±0,32	5,58±0,56	4,46±0,19
Хворі: до лікування (n=14), (p)	1,6±0,15 >0,05	2,4±0,23 <0,05	4,0±0,38 <0,05	5,15±0,2 <0,05
після лікування (n=14), (p ₁)	1,3±0,14 >0,05	1,7±0,16 <0,05	3,0±0,31 >0,05	6,73±0,3 <0,001

Примітка. p – достовірність різниці порівняно з показником здорових осіб. p₁ – порівняно з показником хворих до лікування

Таблиця 4. Динаміка показників екскреції 17-КС і 17-КГС із сечею у хворих, які приймали почергово (через день) глюкокортикоїди та інсулін

Показники	Здорові особи (контроль)		Хворі на ревматизм			
			чоловіки (n=15)		жінки (n=45)	
	чоловіки (n=15)	жінки (n=15)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)
17-КС	47,1±2,3	26,9±1,7	33,4±2,6**	46,3±3,5*	21,5±1,1*	26,3±1,3**
17-КГС	56,4±2,8	48,1±2,7	45,2±3,1#	56,1±2,7#	39,4±1,7#	45,9±1,7**

Показники	Здорові особи (контроль)		Хворі на ревматоїдний артрит			
			чоловіки (n=30)		жінки (n=58)	
	чоловіки (n=15)	жінки (n=15)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)
17-КС	47,1±2,3	26,9±1,7	31,2±1,6**	46,8±2,1**	21,3±0,7*	26,2±1,2**
17-КГС	6,4±2,8	48,1±2,7	43,7±2,1**	55,3±2,3**	34,5±1,2**	45,9±1,7**

Показники	Здорові особи (контроль)		Хворі на бронхіальну астму			
			чоловіки (n=31)		жінки (n=48)	
	чоловіки (n=15)	жінки (n=15)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)	до лікування (p)	після лікування (p ₁)
17-КС	47,1±2,3	26,9±1,7	30,1±1,4**	45,9±2,3**	21,2±1,1*	26,1±1,1*
17-КГС	56,4±2,8	48,1±2,7	43,5±2,1**	55,8±2,2**	34,2±1,3**	46,9±1,8**

Примітки: # – <0,05; * – <0,01; ** – <0,001. p – достовірність різниці порівняно з контролем; p₁ – порівняно з показниками до лікування

Вміст цукру в крові хворих, які отримували глюкокортикоїди почергово (через день) з інсуліном до лікування був нижче нормальних величин (табл. 6).

Підвищення інсулінової активності після курсу переривчастого прийому глюкокортикоїдів та інсуліну сприяло нормалізації рівня цукру в крові. Порівняно з початковим (до лікування) показником, концентрація його достовірно знизилася ($p < 0,01$).

Таким чином, показники функції кори наднирників у хворих, які отримували почергово глюкокорти-

Таблиця 5. Динаміка показників 17- ОКС і 11-ОКС у крові хворих, які приймали почергово (через день) глюкокортикоїди та інсулін

Показники	Здорові особи (n=22)	Хворі на ревматизм (n=23)			
		до лікування		після лікування	
		M±m	p	M±m	p ₁
17-ОКС (мкмоль/л)	0,306±0,02	0,252±0,013	<0,05	0,301±0,02	<0,01
11-ОКС (мкмоль/л)	0,466±0,04	0,373±0,02	<0,05	0,461±0,02	<0,001

Показники	Здорові особи (n=22)	Хворі на ревматоїдний артрит (n=36)			
		до лікування		після лікування	
		M±m	p	M±m	p ₁
17-ОКС (мкмоль/л)	0,306±0,02	0,245±0,01	<0,01	0,302±0,02	<0,001
11-ОКС (мкмоль/л)	0,466±0,04	0,362±0,012	<0,01	0,453±0,017	<0,001

Показники	Здорові особи (n=22)	Хворі на бронхіальну астму (n=17)			
		до лікування		після лікування	
		M±m	p	M±m	p ₁
17-ОКС (мкмоль/л)	0,306±0,02	0,234±0,012	<0,01	0,304±0,014	<0,01
11-ОКС (мкмоль/л)	0,466±0,04	0,354±0,02	<0,05	0,459±0,02	<0,001

Примітки: p – достовірність різниці порівняно з контрольними величинами. p₁ – порівняно з показниками хворих до лікування

коїди та інсулін, як і в групі пацієнтів зі щоденним у три прийоми кортикостероїдів, до лікування спостерігалось зниження стероїдів у плазмі крові та рівня їх екскреції зі сечею. Поряд з пригніченням функції надниркових залоз спостерігалось зниження інсулінової активності та підвищення цукру в крові.

Після лікування гормонами-антагоністами по запропонованій методиці відмічено достовірні позитивні зміни вмісту 17-ОКС і 11-ОКС у плазмі крові та підвищення екскреції 17-КС і 17-КГС зі сечею. Лікування глюкокортикоїдами почергово з інсуліном сприяло підвищенню інсулінової активності та нормалізації рівня цукру в крові.

Клінічні результати лікування. Дослідження проведені у хворих із тяжкою та середньою тяжкістю захворювання. Гормональні засоби застосовували за двома схемами: 1) методом щоденного триразового призначення глюкокортикоїдів – 149 хворих (ревматизм у 39, рематоїдний артрит – у 62, бронхіальна астма – у 48); 2) методом почергового (через день) застосування глюкокортикоїдів та інсуліну – 227 хворих (ревматизм у 60, рематоїдний артрит

– у 88, бронхіальна астма – у 79). При щоденному призначенні кортикостероїдів лікування починали з 20-30 мг преднізолону (чи іншого глюкокортикоїдного засобу в еквівалентній дозі) з рівномірним розподілом добової дози на три прийоми. При необхідності дозу преднізолону збільшували до 40 мг на добу і більше. Після отримання ефекту дозу глюкокортикоїдів поступово зменшували до повної відміни. При почерговому введенні глюкокортикоїдів та інсуліну двохдобову дозу преднізолону назначали через день. У день, коли кортикоїди не призначали, вводили інсулін (від 4 до 14 ОД) в якості гормону-антагоніста, що підвищує потребу організму в кортикостероїдах. Потім знову призначали добову дозу преднізолону і т.д. Курс лікування тривав 30 днів.

Схема передбачає призначення на початку курсу лікування 40-60 мг преднізолону (чи іншого глюкокортикоїдного засобу) через день у ранкові години (8.00, 9.00, 10.00) з наступним поступовим зменшенням дози. Тяжкий стан хворого вимагає застосування високих доз кортикостероїдів, так як малі дози при таких ситуаціях є неефективними. Щодо стимулюючої дії наднирників почерговим призначенням стероїдів, то вона також залежить від величини використаної дози препарату. Чим вища доза, тим більше пригнічення функції залози. Чим більше пригнічення (у певних межах) у дні призначення кортикостероїдів, тим чіткіше відновлення інкреторної функції надниркової залози в дні, коли глюкокортикоїди не призначаються (табл. 7).

Оцінка ефективності лікування проведена в 376 хворих (ревматизмом, рематоїдним артритом, бронхіальною астмою) з тяжким та середньої тяжкості захворюванням. Результати лікування вивчалися з використанням широкого спектру клініко-лабораторних показників.

Ефективність терапії хворих ревматизмом оцінювали за динамікою основних симптомів захворювання (відсутність болей, набряків і неприємного відчуття в ділянці серця, покращання гемодинаміки, властивостей скорочення міокарда, нормалізація температури тіла, відновлення функції суглобів), показників лабораторних (СРБ, ШОЕ, лейкоцитоз) та інших додаткових показників (ЕКГ, рентгенологічні дослідження).

При порівнянні оцінки результатів лікування хворих ревматоїдним артритом використані критерії, що мають цифрове вираження: 1) суглобовий індекс, який представляє собою сумарну оцінку вираження болю, що відчувається при сильному натисканні на уражені суглоби; 2) загальна оцінка болі, визначена самим хворим; 3) ранкова скованість; 4) тривалість ранкової скованості у хвилинах; 5) кількість уражених суглобів; 6) сила кистей; 7) окружність найбільш ураженого суглоба.

Оцінку результатів лікування проводили в кінці курсу терапії по 5-бальній системі: 1 – значне погіршення, 2 – погіршення, 3 – без перемін, 4 – покращан-

Таблиця 6. Динаміка показників активності інсуліну та концентрації цукру в крові хворих, які отримували глюкокортикоїди почергово (через день) з інсуліном

Обстежені	Хворі на ревматизм			
	Показники інсуліну (мг/г/3 год.)			Цукор крові (ммоль/л)
	вільний	зв'язаний	загальний	
Здорові особи (n=15)	2,04±0,25	3,5±0,33	5,54±0,56	4,46±0,19
Хворі: до лікування (n=43), p	1,68±0,15 >0,05	2,52±0,16 <0,01	4,20±0,28 <0,05	5,32±0,21 <0,01
після лікування (n=43), p ₁	2,11±0,14 <0,01	3,41±0,16 <0,001	5,52±0,41 <0,001	4,45±0,15 <0,01

Обстежені	Хворі на рематоїдний артрит			
	Показники інсуліну (мг/г/3 год.)			Цукор крові (ммоль/л)
	вільний	зв'язаний	загальний	
Здорові особи (n=15)	2,04±0,25	3,5±0,33	5,54±0,56	4,46±0,19
Хворі: до лікування (n=27), (p)	1,53±0,11 >0,05	2,63±0,16 <0,05	4,16±0,28 <0,05	5,32±0,21 <0,01
після лікування (n=27), (p ₁)	1,94±0,18 >0,05	3,43±0,16 <0,001	5,37±0,31 <0,001	4,63±0,16 <0,01

Обстежені	Хворі на бронхіальну астму			
	Показники інсуліну (мг/г/3 год.)			Цукор крові (ммоль/л)
	вільний	зв'язаний	загальний	
Здорові особи (n=15)	2,04±0,26	3,5±0,33	5,54±0,56	4,46±0,19
Хворі: до лікування (n=33), (p)	1,73±0,16 >0,05	2,24±0,17 <0,01	3,97±0,28 <0,05	5,49±0,22 <0,001
після лікування (n=33), (p ₁)	1,98±0,17 >0,05	3,47±0,21 <0,01	5,45±0,37 <0,01	4,48±0,16 <0,001

Примітки: p – достовірність різниці порівняно з показником здорових осіб. p₁ – порівняно з показником хворих до лікування

Таблиця 7. Схема лікування хворих почерговим (через день) призначенням глюкокортикоїдів та інсуліну

Дні лікування	Дози лікувального засобу		Дні лікування	Дози лікувального засобу	
	преднізолон (в мг)	інсулін (в ОД)		преднізолон (в мг)	інсулін (в ОД)
1-й	40	-	16-й	-	14
2-й	-	4	17-й	25	-
3-й	40	-	18-й	-	12
4-й	-	8	19-й	25	-
5-й	40	-	20-й	-	12
6-й	-	10	21-й	20	-
7-й	40	-	22-й	-	10
8-й	-	12	23-й	20	-
9-й	35	-	24-й	-	10
10-й	-	12	25-й	15	-
11-й	35	-	26-й	-	8
12-й	-	12	27-й	10	-
13-й	30	-	28-й	-	6
14-й	-	14	29-й	5	-
15-й	30	-	30-й	-	4

ня, 5 – значне покращання. Для кожного показника вираховували різницю між початковим (до лікування) рівнем і величиною після проведеної терапії. Враховували також результати дослідження ШОЕ, гемоглобіну, лейкоцитів, біохімічних змін крові.

Критеріями ефективності лікування бронхіальної астми були припинення приступів експіраторного диспное, усунення або зменшення хрипів у легенях, покращання ФЖЕЛ, ЖЕЛ, МВЛ, показників регіонарного легеневого кровотоку та функції міокарда. Враховували зміни крові: рівень загального протеїну і фібриногену, наявність лейкоцитозу й нейтрофільного зсуву вліво, підвищення ШОЕ (табл. 8).

Аналіз результатів лікування показав, що при щоденному (за три приймання) призначенні глюкокортикоїдів значне покращання стану відмічено лише в 15 (10,1%) хворих. У 40 (26,8%) пацієнтів, які щоденно приймали кортикостероїди, лікування було неефективним.

Таблиця 8. Показники ефективності лікування хворих глюкокортикоїдами та інсуліном

Назва захворювання	Результати лікування							
	при щоденному призначенні глюкокортикоїдів				при призначенні глюкокортикоїдів та інсуліну через день			
	n	значне покращання	покращання	без змін	n	значне покращання	покращання	без змін
Ревматизм	39	3 (7,7%)	22 (56,4%)	14 (35,9%)	60	9 (15%)	49 (81,7%)	2 (3,3%)
Ревматоїдний артрит	62	6 (9,7%)	40 (64,5%)	16 (25,8%)	88	24 (27,3%)	63 (71,6%)	1 (1,1%)
Бронхіальна астма	48	6 (12,5%)	32 (67,6%)	10 (20,8%)	79	29 (36,7%)	48 (60,7%)	2 (2,6%)
Всього	149	15 (10,1%)	94 (63,1%)	40 (26,8)	227	62 (27,3%)	160 (70,5%)	5 (2,3%)

Примітки: p – достовірність різниці порівняно з показником здорових осіб. p₁ – порівняно з показником хворих до лікування

При почерговому (через день) призначенні кортикостероїдів та інсуліну в більшості хворих уже в кінці першого тижня виявлено значне покращання стану (зменшення болі й скованості в суглобах, нормалізація температури тіла, зменшення кашлю та покращання відходження харкотиння, полегшення дихання та ослаблення приступів задухи при бронхіальній астмі). Після 30-денного лікування значне покращання відмічено в 62 (27,3%) хворих, покращання – у 160 (70,5%).

Висновки

1. У хворих на ревматизм, ревматоїдний артрит і бронхіальну астму при тяжкому та середньої тяжкості перебігу захворювання спостерігається зниження оксикортикостероїдів у крові та рівня екскреції 17-КС і 17-КГС зі сечею, що вказує на пригнічення функції кори наднирників.
2. При мікроструктурному та гістохімічному дослідженні кори наднирників, острівцевого апарату підшлункової залози та кісткової тканини в експерименті на морських свинках, а також у результаті клінічних спостережень за терапевтичними хворими в процесі лікування гормональними препаратами встановлено, що щоденне введення одного з препаратів (преднізолону чи інсуліну) викликає пригнічення функції залози, яка його продукує, спостерігаються атрофічні та дистрофічні зміни паренхіматозних елементів органу.
3. Почергове (через день) призначення преднізолону та інсуліну стимулює функцію кори наднирників та острівцевого апарату підшлункової залози, що проявляється гіперплазією ендокринних органів експериментальних тварин, збільшенням кількості стероїдів та інсуліну в крові хворих підвищенням екскреції стероїдних метаболітів зі сечею, не впливаючи на структуру кісткової тканини.
4. Почергове (через день) призначення глюкокортикоїдів та інсуліну вважаємо найбільш ефективною серед відомих нам схем використання гормонів кори наднирників при лікуванні хворих. Воно сприяє покращанню глюкокортикоїдної функції наднирників, підвищенню ефективності лікування, зменшенню кількості побічних явищ гормонотерапії.
5. Методика застосування через день глюкокортикоїдів з інсуліном може бути використана лікарями всіх спеціальностей, так як кортикостероїдні гормони призначаються для лікування хворих різними захворюваннями.

Список використаної літератури - у редакції

Надійшла до редакції 26.01.2015