

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ В ДЕРМАТОЛОГИИ: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

О.А. Левченко

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Резюме. Системная терапия глюкокортикостероидными гормонами широко применяется в лечении тяжелых дерматозов. Однако наряду с их высокой эффективностью препараты данной группы обладают побочными действиями, наиболее распространенными из которых являются остеопороз и нарушения углеводного обмена. В связи с этим, на базе отделения дерматологии ГУ «ИДВ НАМН» были разработаны лечебно-профилактические мероприятия, использование которых позволяет длительно лечить больных тяжелыми дерматозами системными глюкокортикостероидами без развития выше указанных побочных эффектов.

Ключевые слова: глюкокортикостероидные гормоны, тяжелые дерматозы, остеопороз, нарушение углеводного обмена, профилактика, лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Глюкокортикостероидные гормоны (ГКС) используются в клинической практике более 50 лет. С их помощью врачи получили возможность активно вмешиваться в многочисленные патологические процессы, существенно моделируя их течение. На настоящее время эти лечебные средства, несмотря на значительные достижения фармакологии и фармакотерапии, остаются наиболее универсальными и мощными противовоспалительными и иммуномодулирующими препаратами, незаменимыми при лечении ревматических заболеваний, аллергических, аутоиммунных состояний, в трансплантологии, гематологии и ургентной терапии [4, 5]. Также ГКС нашли широкое применение в практике дерматолога, что особенно обусловлено значительным ростом в последние годы заболеваемости тяжелыми хроническими дерматозами, в основе развития которых лежат сложные этиологические и патогенетические механизмы (истинная

пузырчатка, герпетиформный дерматит Дюринга, рубцующий пемфигоид, тяжелые формы псориаза, кожные формы саркоидоза, тяжелые хронические аллергодерматозы) [1, 9, 12]. Данные заболевания требуют длительного, а иногда и пожизненного назначения системных ГКС. Однако наряду с высокой терапевтической эффективностью системные ГКС обладают рядом побочных эффектов, проявляющихся в поражении практически всех органов и систем. В связи с этим на фоне излечения либо достижения ремиссии в течении кожного патологического процесса у многих больных развиваются осложнения, которые негативно отражаются на качестве жизни пациентов либо даже могут привести к развитию угрожающих жизни состояний [5, 9], наиболее тяжелыми из которых являются нарушение ремоделирования костной ткани (остеопороз (ОП)) и нарушения углеводного обмена (нарушение гликемии натощак (НГН) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)) [10].

Так на базе отдела дерматологии, инфекционных и паразитарных заболеваний кожи ГУ «ИДВ НАМНУ» были проведены исследования, направленные на выявление, разработку методов профилактики и лечения данных осложнений у больных, находящихся на длительном лечении системными ГКС.

Цель работы – в процессе клинического наблюдения за больными, находящимися на длительном лечении системными ГКС выявить пациентов с нарушением ремоделирования костной ткани и нарушениями углеводного обмена, разработать методы профилактики развития данных осложнений и их лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 90 пациентов, страдающих тяжелыми дерматозами: 44 мужчины и 46 женщин в возрасте от 25 до 69 лет. Среди них 28 пациента с вульгарной пузырчаткой, 24 – с тяжелыми формами псориаза, 15 – с полиморфной экссудативной эритемой, 9 – с хронической экземой, 7 – с васкулитом, 6 – с герпетическим дерматитом Дюринга, 1 – с рубцующим пемфигоидом. Пациенты принимали ГКС в дозе 5-60 мг в сутки в пересчете на преднизолон.

Для определения НГН проводился забор крови из пальца натошак. Нормальный уровень глюкозы в капиллярной крови составляет 3,6-5,55 ммоль/л. Для определения НТГ проводился оральная глюкозотолерантный тест (ОГТТ).

Все пациенты были разделены на 3 группы. Первую группу составляли 31 человека с выявленной нарушенной гликемией натошак (средний показатель гликемии составлял 6,1 ммоль/л). Вторую группу составляли 30 человек с выявленной нарушенной толерантностью к глюкозе (средний уровень гликемии после нагрузки глюкозой составлял 8,2 ммоль/л). Третью группу составили 29 человека, у которых при обследовании не были выявлены нарушения углеводного обмена.

Пациенты первой и второй группы были пролечены препаратом метформин в дозе

500-2000 мг в день в зависимости от переносимости и эффективности препарата. Эффективность метформина оценивалась по результатам проведения ОГТТ и исследования гликемии натошак 1 раз в неделю. При отсутствии положительной динамики, дозу препарата увеличивали. Пациентам третьей группы метформин назначался с целью профилактики развития нарушений углеводного обмена в дозе 500 мг в день. Помимо этого все пациенты, находящиеся на лечении системными ГКС придерживались диеты № 9 по Певзнеру.

Метформин – это пероральный гипогликемический препарат из группы бигуанидов. Он является лекарственным средством первой линии в лечении сахарного диабета первого типа. Под действием метформина повышается чувствительность периферических тканей к инсулину. Препарат снижает продукцию глюкозы печенью за счет повышения чувствительности печени к инсулину, снижения глюконеогенеза и гликогенолиза, что приводит к уменьшению уровня глюкозы в крови [6, 8].

Контроль эффективности лечения проводился через 1 месяц от его начала. Согласно данным обследования у всех пациентов отмечался нормальный уровень гликемии как натошак, так и при проведении ОГТТ.

Для определения нарушения ремоделирования костной ткани пациентам проводились лабораторные и инструментальные методы обследования.

К лабораторным методам исследования относились измерение уровня остеокальцина и С-концевого телопептида в сыворотке крови.

Остеокальцин – наиболее важный неколлагеновый белок матрикса кости, синтезируется остеобластами. Основная часть остеокальцина откладывается во внеклеточном матриксе кости, и только небольшое количество поступает в кровь. Уровень циркулирующего остеокальцина отражает скорость формирования кости. Остеокальцин является чувствительным и специфическим показателем активности остеобластов и процесса формирования новой кости. С-концевые тело-

пептиды являются надежными маркерами, которые образуются при деградации коллагена первого типа и таким образом характеризуют синтез коллагена в кости [2, 3].

Нормальный диапазон С-концевых телопептидов: женщины в пременопаузе – 0,291 – 0,756 нг/мл, женщины в постменопаузе – 0,166 – 0,476 нг/мл, мужчины – 0,142 – 0,512 нг/мл. Нормальный диапазон остеокальцина: женщины в пременопаузе – 11,4 – 24,4 нг/мл, женщины в постменопаузе – 18,9 – 37,9 нг/мл, мужчин – 12,3 – 30,5 нг/мл.

Из инструментальных методов обследования больным в отделении проводилась количественная ультразвуковая денситометрия (QUS) на аппарате Sunlight Ltd. (Omnisense 8000S), которая общитывала Z- и T-критерии в процентах и величинах стандартного отклонения. Показатель Z (Z-score) является разницей между действительным показателем минеральной костной массы у каждого обследованного пациента и среднестатистической нормой того же возраста, выраженной как часть стандартного отклонения. Показатель T (T-score) является разницей между показателями минеральной костной массы и плотностью костной ткани у обследуемого и среднестатистическим пиком этих показателей в возрасте 40 лет [7, 11].

Диагноз остеопороз ставился при T-критерии менее – 2,5 SD. Все пациенты были разделены на 2 группы. Первую группу составляли 52 пациента, у которых на фоне длительной терапии ГКС было выявлено

нарушение процессов ремоделирования костной ткани. Во II группу (38 человек) входили пациенты, которые раньше не получали терапию ГКС, но которым они были назначены одновременно в связи с манифестацией или ухудшением в течении дерматоза. Во время обследования до начала лечения нарушений со стороны костной ткани у пациентов II группы не было выявлено.

Пациентам I группы с целью лечения глюкокортикостероидиндуцированного остеопороза (ГО) назначался комплексный препарат, который содержит кальция карбонат 1250 мг и холекальциферол 200 Ме по 1 таблетке 2 раза в день и алендровая кислота по 1 таблетке (70 мг) в неделю. С целью профилактики развития ГО пациентам II группы назначался вышеуказанный комплексный препарат по 1 таблетке 2 раза в день. Прием лекарственных средств в обеих группах составлял 6 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 1 месяц от начала приема метформина у пациентов первой группы уровень глюкозы в крови натощак составлял $4,4 \pm 0,6$ ммоль/л. У пациентов второй группы уровень глюкозы в крови через 1 месяц при проведении ОГТТ составлял $4,9 \pm 0,41$ ммоль/л. У пациентов третьей группы уровень глюкозы в крови натощак через 1 месяц составлял $4,7 \pm 0,3$ ммоль/л, при проведении ОГТТ – $4,4 \pm 0,4$ ммоль/л (табл. 1).

Таблица 1

Показатели углеводного обмена в динамике

Группа	До назначения метформина (ммоль/л)		Через 1 месяц от начала приема метформина (ммоль/л)	
	Гликемия натощак	Гликемия через 120 мин после нагрузки глюкозой (75 г)	Гликемия натощак	Гликемия через 120 мин после нагрузки глюкозой (75 г)
I	$6,1 \pm 0,6$	-	$4,4 \pm 0,6$	-
II	$4,8 \pm 0,5$	$8,2 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,28$	$4,9 \pm 0,41$
III	$4,4 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,3$	$4,4 \pm 0,4$

По истечении 6 месяцев пациентам обеих групп проводилось контрольное обследование, по результатам которого отмечалась нормализация ремоделирования костной ткани в I группе и отсутствие патологических изменений в состоянии костной ткани у пациентов II группы.

Результаты проведенных исследований показали, что использование метформина в комплексной терапии пациентов с тяжелыми дерматозами приводит к нормализации уровня глюкозы в крови.

Через 6 месяцев от начала приема комплексного препарата, содержащего кальция

карбонат 1250 мг и холекальциферол 200 МЕ по 1 таблетке 2 раза в день и алендровой кислоты по 1 таблетке (70 мг) в неделю у пациентов I группы отмечалась нормализация уровня остеокальцина и С-концевого телопептида в сыворотке крови и нормализация значения Т-критерия. У пациентов II группы через 6 месяцев от начала приема лекарственного средства (кальция карбонат 1250 мг и холекальциферол 200 МЕ по 1 таблетке 2 раза в день) патологических изменений уровня остеокальцина, С-концевого телопептида и Т-критерия выявлено не было (табл. 2).

Таблица 2

Показатели процессов ремоделирования костной ткани в динамике

Показатели	До лечения		После лечения	
	I группа,	II группа,	I группа,	II группа,
Остеокальцин нг/мл	38,9±0,5	22,5±0,3	28,8±0,4	21,3±0,5
С-концевой телопептид нг/мл	0,805±0,025	0,348±0,018	0,435±0,02	0,407±0,021
Т-критерий	-3,6±0,05	0,8±0,06	-0,5±0,01	0,9±0,02

ВЫВОДЫ

Метформин является эффективным терапевтическим средством для лечения и профилактики нарушений углеводного обмена у пациентов с тяжелыми дерматозами при длительной терапии глюкокортикостероидными гормонами.

Назначение комплексного препарата, который содержит кальция карбонат 1250 мг и холекальциферол 200 МЕ по 1 таблетке 2 раза в день и алендровую кислоту по 1 таблетке (70 мг) в неделю является эффективным методом лечения ГО. Назначение комплексного препарата (кальция карбонат 1250 мг + холекальциферол 200 МЕ) по 1

таблетке 2 раза в день является эффективным методом профилактики развития ГО на фоне длительного приема глюкокортикостероидных гормонов при лечении тяжелых дерматозов.

Назначение разработанных методов лечения и профилактики стероидиндуцированных нарушений углеводного обмена и процессов ремодулирования костной ткани делает прием ГКС менее опасным для пациентов, что, в свою очередь улучшает эффект лечения дерматозов и качество жизни больных, позволяет достаточно длительно применять ГКС без серьезных осложнений со стороны углеводного обмена и ремоделирования костной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атлас по дерматологии / М. Рекен, М. Шаллер, Э. Заттлер, В. Бургдорф; пер. с нем. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 408 с.
2. Баранова И.А. Глюкокортикоидиндуцированный остеопороз: патогенез, профилактика, лечение / И.А. Баранова // Современная ревматология. – 2008. – № 1. – С. 31-38.
3. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. – М. : Гэотар-Медиа, 2010. – 272 с.
4. Ляшук П.М. Актуальні питання системної терапії глюкокортикоїдними препаратами / П.М. Ляшук // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2009. – № 2 (20). – С. 99-102.
5. Паньків В.И. Болезнь Иценко-Кушинга: диагностика, клиника, лечение / В.И. Паньків // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 16 (379). – С. 27-29.
6. Поспелов Д.Л. Как правильно лечить сахарный диабет 2-го типа: простые принципы, спасающие пациентам жизнь / Д.Л. Поспелов // Український медичний часопис. – 2012. – № 2 (88). – С. 15-18.
7. Рубин М.П. Остеопороз: диагностика, современные подходы к лечению, профилактика / М.П. Рубин, Р.Е. Чечурин, О.М. Зубова // Терапевтический архив. – 2002. – № 1. – С. 32-37.
8. Тронько Н.Д. Цукровий діабет: сучасна парадигма лікування / Н.Д. Тронько // Український медичний часопис. – 2012. – № 5 (91). – С. 30-31.
9. Шуба Н. Глюкокортикоїдна терапія сьогодні: ефективність та безпечність / Н. Шуба // Ліки України. – 2004. – № 3. – С. 51.
10. Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis / J.N. Hoes, J.W.G. Jacobs, S.M.M. Verstappen [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. – 2008. – P.1-7.
11. The ability of peripheral quantitative ultrasound to identify patients with low bone

REFERENCES

1. Reken M., Shaller M., Zattler E., Burgdorf V. Atlas po dermatologii; per. s nem. – M.: MEDpress-inform, 2012. – 408 s. (Russian)
2. Baranova I.A. Glyukokortikoidindutsirovannyi osteoporoz: patogenez, profilaktika, lechenie // Sovremennaya revmatologiya. – 2008. – N 1. – S. 31-38. (Russian)
3. Klinicheskie rekomendatsii. Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie / Pod red. L.I. Benevolenskoy, O.M. Lesnyak. – M.: Geotar-Media, 2010. – 272 s. (Russian)
4. Lyashuk P.M. Aktual'ni pytannya systemnoyi terapiyi hlyukokortykoyidnymi preparatamy // Mizhnarodnyy endokrynolohichnyy zhurnal. – 2009. – N 2 (20). – S. 99-102. (Ukrainian)
5. Pankiv V.I. Bolezn Itsenko-Kushinga: diagnostika, klinika, lechenie // Novosti meditsiny i farmatsii. – 2011. – N 16 (379). – S. 27-29. (Russian)
6. Pospelov D.L. Kak pravilno lechit saharnyiy diabet 2-go tipa: prostyie printsipy, spasayushchie patsientam zhizn // Ukrayins'kyy medychnyy chasopys. – 2012. – N 2 (88). – S. 15-18. (Russian)
7. Rubin M.P. Chechurin P.E., Zubova O.M. Osteoporoz: diagnostika, sovremennyye podhody k lecheniyu, profilaktika // Terapevticheskiy arhiv. – 2002. – N 1. – S. 32-37. (Russian)
8. Tron'ko N.D. Tsukrovyy diabet: suchasna paradyhma likuvannya // Ukrayins'kyy medychnyy chasopys. – 2012. – N 5 (91). – S. 30-31. (Ukrainian)
9. Shuba N. Hlyukokortykoyidna terapiya s'ohodni: efektyvnist' ta bezpechnist' // Liky Ukrayiny. – 2004. – N 3. – S. 51. (Ukrainian)
10. Hoes J.N., Jacobs J.W.G., Verstappen S.M.M. [et al.] Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis // Annals of the rheumatic diseases. – 2008. – P. 1-7.
11. Cook R.B., Collins D., Tucker J. [et al.] The ability of peripheral quantitative ultrasound to identify patients with low bone mineral density in the hip or spine // Ultrasound Med. Biol. – 2005. – Vol. 31, No. 5. – P. 625-657.

mineral density in the hip or spine / R.B. Cook, D. Collins, J. Tucker [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2005. – Vol. 31, No. 5. – P. 625-657.

12. Walsh L.J. Use of oral corticosteroids in the community: a cross sectional study [text] / L.J. Walsh, C.A. Wong, M. Pringle // *BMJ.* – 1996. – Vol. 313. – P. 344-346.

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНІ ГОРМОНИ У ДЕРМАТОЛОГІЇ: ПРОФІЛАКТИКА І ЛІКУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ

Левченко О.О.

*ДУ «Інститут дерматології
та венерології НАМН України»*

Резюме. Системна терапія глюкокортикостероїдними гормонами широко застосовується в лікуванні тяжких дерматозів. Однак поряд з їх високою ефективністю препарати цієї групи мають побічні дії, найбільш поширеними з яких є остеопороз і порушення вуглеводного обміну. У зв'язку з цим, на базі відділення дерматології ДУ «ІДВ НАМН» були розроблені лікувально-профілактичні заходи, використання яких дозволяє тривало лікувати хворих на тяжкі дерматози системними глюкокортикостероїдами без розвитку вище зазначених побічних ефектів.

Ключові слова: глюкокортикостероїдні гормони, тяжкі дерматози, остеопороз, порушення вуглеводного обміну, профілактика, лікування.

Об авторах:

Левченко Ольга Александровна – врач-дерматовенеролог отделения дерматологии ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», levchenko.o.o@yandex.ru.

12. Walsh L.J., Wong C.A., Pringle M. Use of oral corticosteroids in the community: a cross sectional study [text] // *BMJ.* – 1996. – Vol. 313. – P. 344-346.

GLUCOCORTICOSTEROID HORMONES IN DERMATOLOGY: PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF COMPLICATIONS

Levchenko O.O.

*SE “Institute of Dermatology
and Venerology of National
Medical Science of Ukraine”*

Abstract. Systemic therapy by glucocorticosteroid hormones is widely used in treatment of severe dermatoses. But these medications have some side effects at the same time. The most common side effects are osteoporosis and disorder of carbohydrate metabolism. That is why at the base of dermatologic department of SE “IDV NAMSU” the prophylactic and treatment methods were worked out. The use of these methods allows to treat patients with severe dermatoses for a long time without the development of side effects mentioned above.

Key words: glucocorticosteroid hormones, severe dermatoses, osteoporosis, disorder of carbohydrate metabolism, prophylaxis, treatment.