

## ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ И ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Мороз А.С., Чиж К.А.

*Белорусский государственный медицинский университет, 2-ая кафедра внутренних болезней, г. Минск*

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, волчаночный нефрит, дислипидемия, глюкокортикостероиды.

**Резюме:** результаты проведенного исследования демонстрируют высокую частоту случаев дислипидемии у пациентов с системной красной волчанкой и волчаночным нефритом.

**Resume:** the results of the study demonstrate a high incidence of dyslipidemia in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis.

**Актуальность.** Глюкокортикостероиды (ГКС) являются препаратами выбора при лечении многих ревматических заболеваний. Системная красная волчанка (СКВ) - аутоиммунное заболевание, характеризующееся антителами к ядерным и цитоплазматическим антигенам, мультисистемным воспалением, протеиновыми клиническими проявлениями, рецидивирующим и ремиттирующим течением. При системной красной волчанке (СКВ), особенно протекающей с поражением почек в виде волчаночного нефрита (ВН), они занимают одно из ведущих мест в терапевтических схемах [1].

ГКС оказывают целый ряд серьезных побочных эффектов, которые необходимо учитывать при их назначении в каждом конкретном случае. Токсичность глюкокортикостероидов - одна из наиболее частых причин ятрогенных заболеваний, связанных с хроническими воспалительными заболеваниями. Точное соотношение риска и пользы на данный момент является неполным.

К эндокринным и метаболическим побочным эффектам ГКС относят гипергликемию, увеличение массы тела, развитие кушингоида, подавление работы надпочечников, артериальную гипертензию, инфекционные осложнения, гастропатию, нарушение липидного обмена и др. Примечательно, что СКВ рассматривается как независимый фактор риска развития дислипидемии и кардиометаболических сопутствующих заболеваний, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Дислипидемия вызванная ГКС имеет многофакторное происхождение и включает в себя индукцию липолиза, увеличение синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), выработку свободных жирных кислот и их накопление в печени. Различные виды дислипидемии (изолированное повышение уровня триглицеридов, липопротеинов низкой и/или высокой плотности, общего холестерина и их комбинации), «волчаночный липопротеиновый паттерн» у пациентов с СКВ встречаются довольно часто и в большинстве случаев их связывают с длительным приемом ГКС [2]. В литературе имеются сведения обо всех формах аномального липидного профиля на фоне применения ГКС.

Побочные эффекты, связанные с ГКС, зависят как от средней дозы препарата, так и от продолжительности терапии. Считается, что длительное назначение ГКС является фактором высокого риска, тогда как общая доза имеет второстепенное значение [3].

Степень липидных нарушений варьирует в широких пределах, что связано с неоднородностью популяции, получающей лечение, возрастом пациентов, наличием коморбидной патологии, дозы ГКС и сопутствующей терапии. Таких пациентов с целью обеспечения оптимального лечения крайне важно информировать о возможных побочных действиях принимаемых лекарственных средств и важности соблюдения диеты. Необходимо объяснять симптомы и признаки побочных эффектов, связанных с приемом ГКС.

В рекомендациях Комитета по безопасности лекарственных средств для безопасного применения ГКС в течение длительного времени отмечена необходимость обсуждения с пациентами следующих моментов: 1) не прекращать внезапно прием лекарственного средства; 2) при появлении недомогания или других непонятных симптомов обратиться к врачу; 3) возможность повышенной восприимчивости к инфекциям; 4) вероятность серьезных побочных эффектов; 5) всегда иметь при себе карточку лечения ГКС и показывать ее любому медицинскому работнику, принимающему участие в лечении пациента [3].

Течение СКВ нередко сопровождается осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, развивающихся на фоне раннего атеросклероза, в свою очередь обусловленного ранними нарушениями липидного обмена. Пациенты, длительно использующие экзогенные ГКС, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, таких как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и инсульт. У пациентов, длительно принимающих ГКС, обнаружена зависимость между суточной дозой этих лекарственных средств и риском развития хронической сердечной недостаточности. Также отмечен повышенный риск развития ишемической болезни сердца. Пациенты, принимавшие преднизолон в дозе 7,5 миллиграмма в сутки и выше, имели значительно более высокий риск инфаркта миокарда, стенокардии, коронарной реваскуляризации, госпитализации по поводу сердечной недостаточности, транзиторной ишемической атаки и инсульта. Постоянный прием ГКС в течение 6 месяцев ассоциировался с последующим повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений [4].

Сердечно-сосудистые заболевания - одна из важнейших причин смерти больных СКВ.

Патогенез дислипидемии при СКВ и точные механизмы связи липидных нарушений с приемом ГКС остаются до конца не выясненными. Более того, в разных литературных источниках приводятся разные сведения о частоте развития и характере нарушений липидного статуса у пациентов с СКВ.

**Цель:** изучить частоту и характер изменения липидного профиля у пациентов с СКВ с наличием ВН, подтвердить связь имеющихся нарушений с приемом ГКС.

**Задачи:** 1. Оценить возрастную-половую структуру пациентов с СКВ и ВН; 2. Изучить характер изменений липидного профиля; 3. Исследовать наличие зависимости уровней липидов в сыворотке крови от приема назначаемых ГКС и их дозировки.

**Материал и методы.** Изучены истории болезни 102 пациентов с СКВ (подострого и хронического течения), имевших поражение почек в виде ВН, находившихся на лечении в отделении ревматологии УЗ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии». Стандартная терапия включала в себя ГКС (метилпреднизолон) в широком диапазоне доз, иммуносупрессивные лекарственные средства, препараты аминохинолинового ряда (гидроксихлорохин), а также средства симптоматической терапии - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, ингибиторы протонной помпы, препараты кальция и др. Среди пациентов было 95 женщин и 7 мужчин (соотношение – 13,5 : 1) в возрасте от 22 до 79 лет (средний возраст  $42,0 \pm 12,0$  лет). Возрастная структура пациентов представлена на рисунке 1.

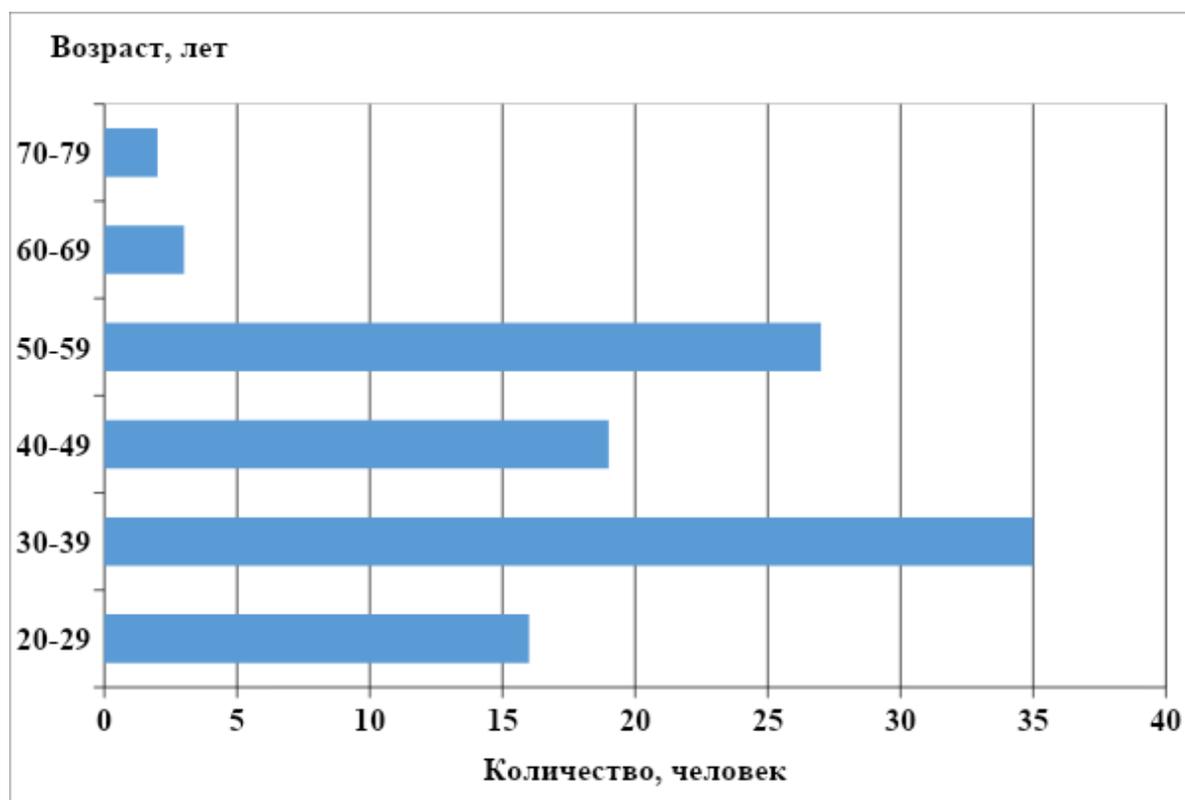
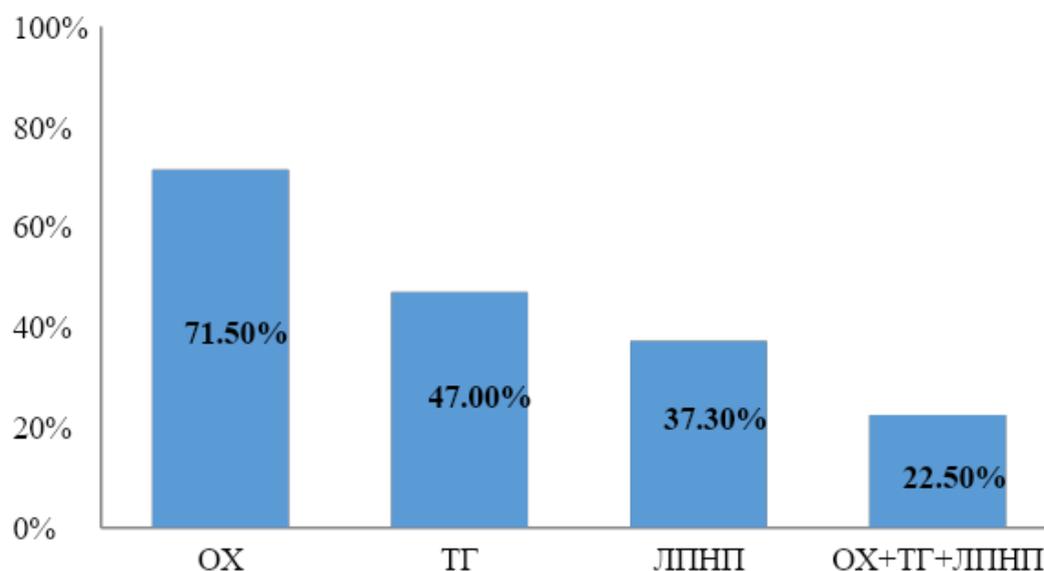


Рис. 1 – Возрастная структура

По результатам, полученным из медицинской документации, оценивались показатели липидного профиля сыворотки крови, включая общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ) и липидограмму (липопротеины высокой, низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности). Для изучения корреляции между уровнем липидов в сыворотке крови и наличием приема на момент обследования ГКС и их дозировки был проведен одномерный корреляционный анализ [5].

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования показали, что изменения в составе липидного профиля зафиксированы у 82 (80,4%) пациентов с СКВ и ВН.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что уровни ОХ, ТГ и ЛПНП были значительно повышены у пациентов с СКВ и ВН (рисунок 2).



**Рис. 2** - Изменения липидного профиля у пациентов с СКВ

У 73 (71,5%) пациентов оказались повышены значения ОХ, 48 пациентов (47%) имели повышенный уровень ТГ, 38 пациентов (37,3%) – повышенный уровень ЛПНП. В 22 случаях (22,5%) наблюдались отклонения по всем 3 показателям.

В группе пациентов с повышенными уровнями ОХ средняя доза принимаемого метилпреднизолона составляла 15,0 мг/сутки. Отмечено повышение концентраций ОХ в сыворотке крови с увеличением дозы метилпреднизолона (таблица 1). Одномерный корреляционный анализ выявил прямую корреляционную связь между дозировкой принимаемых ГКС и уровнями ОХ ( $r=0,328$ ).

**Табл. 1.** Влияние дозы метилпреднизолона на диапазон значений ОХ

Доза метилпреднизолона	Диапазон значений ОХ
11,7 мг/сут	5,2 - 6,0 ммоль/л
13,0 мг/сут	6,1 - 7,0 ммоль/л
17,5 мг/сут	7,1 - 8,0 ммоль/л
17,9 мг/сут	$\geq 8,1$ ммоль/л

Также выявлено увеличение концентрации ЛПНП в сыворотке крови пациентов с СКВ по мере повышения дозы метилпреднизолона (таблица 2).

При исследовании наличия корреляции между уровнями ЛПНП и дозировкой принимаемых ГКС была выявлена прямая связь ( $r=0,370$ ).

**Табл. 2.** Влияние дозы метилпреднизолона на диапазон значений ЛПНП

Доза метилпреднизолона	Диапазон значений ЛПНП
16,2 мг/сут	4,1 - 6,0 ммоль/л
20,6 мг/сут	$\geq 6,2$ ммоль/л

Прямой зависимости концентрации в крови ТГ от дозы метилпреднизолона установить не удалось (таблица 3) в том числе с помощью корреляционного анализа. Однако выявлена тенденция к гипертриглицеридемии у пациентов с СКВ и ВН, получавших дозу метилпреднизолона 10 миллиграмм в сутки и выше.

**Табл. 3.** Влияние дозы метилпреднизолона на диапазон значений ТГ

Доза метилпреднизолона	Диапазон значений ТГ
18,5 мг/сут	1,71 - 3,0 ммоль/л
12,5 мг/сут	$\geq 3,01$ ммоль/л

**Выводы:** 1. СКВ и ВН выявляются чаще у женщин (93%), средний возраст пациентов составил 42 года; 2. Выявлена высокая частота дислипидемии у пациентов с СКВ и ВН (80,4%); 3. У каждого пятого пациента (22,5%) отмечено одновременное повышение уровней ОХ, ТГ и ЛПНП в сыворотке крови, что свидетельствует о выраженном нарушении липидного профиля; 4. Выявлена прямая корреляционная связь между дозой ГКС и уровнями ОХ и ЛПНП в сыворотке крови; 5. Полученные результаты позволяют прогнозировать риск гиперлипидемии у пациентов с СКВ и ВН и проводить профилактические мероприятия по его снижению путем коррекции дозировок ГКС и назначением антигиперлипидемических средств.

#### Литература

1. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с ревматическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения, утвержденный Приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10.05.2012.
2. Szabó, M. Z. Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus / M. Z. Szabó, P. Szodoray, E. Kiss // Immunologic Research – 2017. – Vol. 65, № 2. – P. 543-550.
3. Alan, I. S. Side effects of glucocorticoids / I. S. Alan, B. Alan // Additional information is available at the end of the chapter – 2017. - P. 1-33.
4. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus / A. Fanouriakis [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases – 2019. - P. 1-10.
5. Общественное здоровье и здравоохранение : учеб. пособие / Н.Н. Пилипцевич [ и др. ] ; под ред. Н.Н. Пилипцевича. – Минск : Новое знание, 2015. – 784 с.