EESTI NSV TEADUSTE AKADEEMIA TOIMETISED. XIV KÖIDE
BIOLOOGILINE SEERIA. 1965, Nr. 4

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ЭСТОНСКОЙ ССР. ТОМ XIV
СЕРИЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ. 1965, № 4

https://doi.org/10.3176/biol.1965.4.17

Э. ЛУЙГА

ВЛИЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ*

В связи с широким распространением лечения кортикостероидами определенный интерес приобретает исследование функционального состояния коры надпочечников у детей, больных ревматизмом.

То, что применение кортикостероидов вызывает атрофию надпочечников, было известно уже более 25 лет тому назад (Ingle, Kendall, 1937). Важное клиническое значение этот вопрос получил после применения при лечении синтетических гормонов. Многие авторы отмечают, что финкциональная активность коры надпочечников понижается при длительном лечении стероидными гормонами (Никитина, 1963; Рысева, Волкова, 1963; Bertrand и др., 1960; Steiker и др., 1961 и др.). После 8—18-месячного лечения преднизолоном обнаружены такие же изменения активности надпочечников, как при тяжелой недостаточности коры надпочечников (Bierich и др., 1962). Развитие пониженной функциональной активности коры надпочечников после применения кортикостероидов связано с угнетающим действием их на функцию коры надпочечников и с подавлением функции передней доли гипофиза, отчего меняется энзимное действие АКТГ на ранних стадиях биосинтеза стероидов. Если гормональная терапия длится более полутора лет, ответа на АКТГ получить не удается, лечение гормонами до шести недель опасности не представляет (Goth, 1961). Л. Гаврюшова (1964) показала, что если при лечении детей, больных ревматизмом, применять маленькие дозы преднизолона (по 0,7—1 *мг/кг* ежедневно в течение 40—60 дней), то наступающая инертность коры надпочечников невелика и скоропреходяща. При более длительном лечении и при применении больших доз понижение функции коры надпочечников встречается чаще. Маленькие дозы стероидных гормонов не изменяют выделения 17-оксикортикостероидов, но реактивность надпочечников на АКТГ уменьшается (Астапенко, Еникеева, 1962). Имеются данные об угнетении функции коры надпочечников сразу после окончания гормональной терапии или в первые десять дней после отмены гормонов (Никитина, 1963). Л. Крымова (1963) на основании исследования пробы Торна и выделения 17-кетостероидов с мочой нашла, что пониженная функция коры надпочечников может наблюдаться еще в межприступном периоде через два-три года после окончания гормонотерапии.

Данные литературы, касающиеся оценки функционального состояния коры надпочечников у больных ревматизмом детей при лечении предни-

---

* Работа выполнена под руководством проф. А. Ф. Тура на кафедре госпитальной педиатрии Ленинградского педиатрического медицинского института.

золоном, весьма немногочисленны и в значительной мере противоречивы. Исходя из этого, в данной работе мы исследовали функцию коры надпочечников и интересовались тем, какие факторы способствуют развитию гипофункции коры надпочечников и как долго сохраняется пониженная функция у больных ревматизмом детей, которых лечили преднизолоном.

Для оценки функционального состояния коры надпочечников мы применяли следующие функциональные пробы: проба Торна, проба Робинсона-Поуэра-Кеплера и гликемические кривые с нагрузками глюкозой, адреналином и инсулином. Пробы проведены по методикам, опубликованным ранее (Луйга, 1965). Понижение функции коры надпочечников считалось вероятным, когда по меньшей мере три пробы из пяти указанных были характерными для недостаточности коры надпочечников. Обследование проводилось в динамике: первый раз в начале лечения преднизолоном (первые 10 дней), второй раз во время лечения (после 10 дней), третий раз от одной до четырех недель после окончания лечения преднизолоном и четвертый раз от одного до двух месяцев после окончания лечения преднизолоном. Результаты, полученные у больных детей, мы сравнивали с результатами, полученными в контрольной группе, куда входили 17 здоровых детей, которые были исследованы по той же методике. Полученные нами данные обрабатывались методом вариационной статистики (Ойвин, 1960; Хилл, 1958). Вычислялись среднее арифметическое, средняя ошибка, достоверность различия определялась по качественным изменениям признака при помощи t-таблицы и χ^2-метода.

Всего было обследовано 34 ребенка в активной фазе ревматизма. Среди них — 20 девочек и 14 мальчиков в возрасте от 4 до 14 лет. У 29 детей было острое течение ревматизма, у одного подострое, у одного затяжное и у трех непрерывно рецидивирующее течение. Большинство детей (25) имели первую атаку ревматизма, пять — вторую, один — третью и три — четвертую атаку. У всех детей было ревматическое поражение сердца или сочетание ревмокардита с другими проявлениями ревматизма. Шесть детей имели порок сердца (2 — недостаточность митрального клапана, 1 — недостаточность митрального и аортального клапанов, 3 — комбинированный митральный порок). По тяжести болезни 11 детей страдали тяжелой формой ревматизма, 15 — средней тяжести, а 8 детей имели легкое течение болезни. При поступлении в больницу 25 детей не имели признаков недостаточности кровообращения, шесть детей имели недостаточность I степени, один ребенок — I—II степени и два ребенка — II степени. Из 34 детей только у шести не было сопутствующих заболеваний, остальные имели очаг хронической инфекции. У 22 детей был хронический тонзиллит, реже встречались аденоиды, гаймориты, отиты, кариозные зубы, лямблиоз и т. д.

Дети поступали на стационарное лечение в разные сроки после начала заболевания: на первой неделе — 16 больных, на второй — 7, на третьей-четвертой — 6 больных. Трое больных поступили более чем через месяц после начала болезни и двое — более чем через два месяца.

Все дети получали комбинированное лечение антиревматическими препаратами с применением преднизолона. В связи с лечением мы разделили детей на три группы: I группа (13 детей) — лечение проводилось ацетилсалициловой кислотой, антибиотиками и преднизолоном, II группа (13 детей) — лечение проводилось ацетилсалициловой кислотой вместе с другими антиревматическими препаратами, антибиотиками и преднизолоном, III группа (8 детей) — лечение проводилось без ацетилсалициловой кислоты, но применялись другие антиревматические препараты, антибиотики и преднизолон.

У половины больных лечение преднизолоном начали на первый или второй день после поступления в клинику. Самый поздний срок начала гормонотерапии был на 19-й день после поступления. Величина дозы преднизолона колебалась от 97,5 до 1045 *мг* на курс лечения (в среднем 561 *мг*). Каждый больной получал около 1 *мг/кг* преднизолона в день с постепенным уменьшением дозы к концу лечения. Длительность лечения преднизолоном была от 14 до 69 дней (в среднем 34 дня).

Клинических признаков понижения функциональной активности коры надпочечников у обследуемых детей мы не обнаружили. Пониженная упитанность, плохой аппетит, утомляемость и гипотония в начале заболевания не оценивались нами как признаки гипофункции коры надпочечников. Эти явления скорее были связаны с ревматическим процессом и с лечением и улучшением состояния исчезали.

Данные о пониженной функциональной активности коры надпочечников, полученные при помощи функциональных проб, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты функциональных проб у больных ревматизмом детей при лечении преднизолоном

Группа детей	Здоровые дети	Больные дети			
		в начале лечения	во время лечения	от 1—4 недель после лечения	от 1 до 2 месяцев после лечения
С нормальной функцией коры надпочечников	17	14	15	10	19
С пониженной функцией коры надпочечников	0	1	12	17	0
Всего	17	15	27	27	19
t		1,0357	4,6339	6.7771	0
P		$>0,2$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,5$

Как показывают результаты исследования, во время лечения преднизолоном и от одной до четырех недель после него у многих детей развивалась пониженная функциональная активность коры надпочечников. Статистические результаты — вполне достоверны ($P<0,001$).

Получив такие результаты, мы попытались выяснить, какие факторы способствуют понижению функциональной активности коры надпочечников. Распределив детей по возрасту от 6 до 10 и от 11 до 15 лет, мы убедились в том, что возраст не влиял на возникновение гипофункции коры надпочечников ($P>0,7$), не влияли также число повторных атак ($P>0,9$), острота течения ($P>0,8$), степень недостаточности кровообращения ($P>0,9$) и наличие хронического тонзиллита ($P>0,3$). Мы не обнаружили большего количества детей с пониженной функцией коры надпочечников при поражении сердца, чем при полиартрите. При хорее число детей с гипофункцией было относительно меньше, чем при поражении сердца и суставов, но статистически эта разница не являлась достоверной ($P>0,05$).

Мы отметили определенную связь между тяжестью заболевания и понижением функциональной активности коры надпочечников, т. е. то, что при легком течении ревматизма недостаточность образуется реже, чем при более тяжелом ($P<0,01$) (см. табл. 2).

Таблица 2

Результаты функциональных проб коры надпочечников в зависимости от тяжести заболевания

Форма болезни	Число детей			% детей с пониженной функцией коры надпочечников
	с нормальной функцией коры надпочечников	с пониженной функцией коры надпочечников	всего	
Тяжелая	1	10	11	90,9
Средняя	3	12	15	80,0
Легкая	5	3	8	37,5
Всего	9	25	34	73,5

Что касается лечения преднизолоном, то нас интересовало, как действует на состояние коры надпочечников срок назначения лечения. Мы видели, что статистически не являлась достоверной ($P > 0,1$) разница в развитии гипофункции коры надпочечников у детей, получивших лечение преднизолоном от одного до шести дней пребывания в больнице (у 18 из 23), и у детей, лечение которых преднизолоном началось после шести дней пребывания в больнице (у 7 из 11).

Таблица 3

Зависимость функциональной активности коры надпочечников от дозы преднизолона через одну-четыре недели после окончания лечения

Доза преднизолона на курс лечения, *мг*	Число детей		
	с нормальной функцией коры надпочечников	с пониженной функцией коры надпочечников	Всего
до 400	5	1	6
от 400 до 700	5	8	13
свыше 700	0	8	8
Всего	10	17	27

$\chi^2 = 10,31 \quad P < 0,01$

Также функция коры надпочечников не зависела от времени, которое прошло с самого начала заболевания до назначения преднизолона ($P > 0,5$).

Так как дети у нас не получали очень длительных курсов лечения преднизолоном (самый длительный курс был девять недель), мы не могли установить зависимость гипофункции коры надпочечников от длительности лечения ($P > 0,3$).

Мы могли отметить, что при лечении длительностью до пяти недель у 9 детей из 22 (40,91%) была пониженная функциональная активность коры надпочечников, а при лечении дольше чем пять недель у 8 детей из 12 (66,67%), но статистически эта разница не являлась достоверной ($P > 0,2$).

При сравнении действия величины дозы преднизолона на функциональное состояние коры надпочечников мы заметили, что в тех случаях, когда больные получили больше преднизолона на курс лечения, признаки недостаточности коры надпочечников сохранялись дольше. У 8 детей из 13, получивших на курс лечения от 400 до 700 *мг* преднизолона, гипофункция сохранялась еще от одной до четырех недель после отмены препарата, а из тех детей, которые получили свыше 700 *мг* преднизолона на курс лечения, это наблюдалось у всех (см. табл. 3).

Кроме преднизолона все дети получали антиревматические препараты.

В зависимости от применяемых препаратов они были разделены на три группы. Между этими группами статистически достоверной разницы по частоте явлений гипофункции коры надпочечников не обнаружено.

Обсуждение полученных данных

При анализе полученных результатов мы можем отметить, что у детей, больных ревматизмом, во время лечения преднизолоном часто имеет место понижение функциональной активности коры надпочечников. В этом отношении наши данные совпадают с опубликованными данными ряда авторов (Бубнова и др., 1963; Рубцова, Курганова, 1962; Гаврюшова, 1964 и др.). Наступающая при этом гипофункция выражена не в такой степени, чтобы развились клинические симптомы.

Пониженная функциональная активность коры надпочечников сохраняется во многих случаях в течение месяца после окончания лечения преднизолоном. Встречающиеся в литературе противоречивые данные о длительности восстановления нормальной функции коры надпочечников можно объяснить тем, что были разными дозы и длительность применения гормональных препаратов. Мы заметили, что при применении бо́льших доз преднизолона на курс лечения гипофункция коры надпочечников сохраняется дольше. Таких длительных нарушений функций коры надпочечников, как отмечали Л. Крымова (1963), Ротштейн и Гуд (Rotstein, Good, 1957) и др., мы не наблюдали. Также мы ни разу не отметили синдрома отмены гормонов. Это объясняется тем, что наши больные получали относительно короткие курсы лечения с небольшими дозами и отмена преднизолона проводилась постепенно. При постепенном уменьшении доз гормональных препаратов в конце лечения эндогенная секреция коры надпочечников хорошо восстанавливается (Forsham и др., 1948).

Наши наблюдения показали, что тяжелое течение ревматизма способствует развитию гипофункции коры надпочечников. Подтверждение этому имеется и в литературе (Ибрагимова, 1960; Щербатова, 1963 и др.).

Результаты наших исследований позволяют сделать следующие выводы:

1. Функциональное состояние коры надпочечников изменяется у детей, больных ревматизмом, при лечении преднизолоном.

2. Во время лечения преднизолоном и от одной до четырех недель после окончания его отмечается понижение функциональной активности коры надпочечников.

3. Гипофункция коры надпочечников сохраняется после окончания лечения преднизолоном и зависит от величины дозы на курс лечения, а именно, при более высоких дозах пониженная функциональная активность коры надпочечников обнаруживается чаще.

4. При применении около 1 *мг/кг* преднизолона в день не дольше девяти недель с постепенным уменьшением дозы в конце курса лечения функциональное состояние коры надпочечников нормализуется в течении месяца после окончания лечения преднизолоном.

5. Тяжелое течение ревматического процесса способствует развитию гипофункции коры надпочечников.

6. На функциональное состояние коры надпочечников у детей, больных ревматизмом, не оказывают влияния возраст больных, количество

ревматических атак, острота течения, степень недостаточности кровообращения, наличие хронического тонзиллита.

7. При лечении ревматизма преднизолоном нельзя забывать о возникающем нарушении функциональной активности коры надпочечников. В связи с этим после постепенной отмены гормонотерапии надо продолжать лечение антиревматическими препаратами по крайней мере в течение одного месяца.

ЛИТЕРАТУРА

Астапенко М. Г., Еникеева Н. В., 1962. Функциональное состояние коры надпочечников у больных инфекционным неспецифическим полиартритом и его изменение под влиянием гормональной терапии. Тер. арх., **34**, 6, 60—67.

Бубнова М. М., Щербатова Е. И., Фадеева М. А., 1963. Гормональная терапия ревматизма у детей. Вопр. охр. мат. и детства, 2, 44—49.

Гаврюшова Л. П., 1964. Влияние гормональной терапии на функциональное состояние коры надпочечников у детей, больных ревматизмом. Педиатрия, 5, 40—43.

Ибрагимова А. Г., 1960. Об использовании определения 17-кетостероидов у больных ревматизмом и ревматоидным полиартритом при комплексном лечении. Каз. мед. ж., 5, 8—10.

Крымова Л. Я., 1963. Влияние и последействие стероидной терапии на функцию коры надпочечников у детей при ревматизме. Вопр. охр. мат. и детства, 9, 86—87.

Луйга Э. Э. 1965. К вопросу о функции надпочечников у детей, больных ревматизмом. Изв. АН ЭССР биол. сер., 2, 272—276.

Никитина Т. П., 1963. Состояние функции коры надпочечников при ревматизме у детей. Автореф. дисс. канд. мед. н. Л.

Ойвин И. А., 1960. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 4, 76—85.

Рубцова Н. М., Курганова Л. С., 1962. Динамика выделения с мочой 17-оксикортикостероидов и фракций 17-кетостероидов при лечении преднизолоном некоторых заболеваний у детей. Вопр. охр. мат. и детства, 10, 44—48.

Рысева Е. С., Волкова З. И., 1963. О функциональном состоянии коры надпочечников у здоровых и больных ревматизмом детей. Вопр. охр. мат. и детства, 2, 11—16.

Хилл А. Б., 1958. Основы медицинской статистики. М.

Щербатова Е. И., 1963. Некоторые функциональные пробы коры надпочечников при ревматизме у детей. Педиатрия, 4, 8—14.

Bertrand J., Maitrepierre J., Loras B., 1960. Study of the adrenal response to ACTH after prolonged treatment with prednisolone alone in a combination with ACTH or testosterone. J. Pediatr., **57**, 471—478.

Bierich J., Schönberg D., Eckler E., 1962. Untersuchungen zur Dynamik des Hypophysen-Nebennierenrinden Systems. Dtsch. med. Wschr., **87**, 1, 84—90.

Forsham P. H., Thorn G. W., Prunty F. T., Hills A. G., 1948. Clinical studies with pituitary adrenocorticotropin. J. Clin. Endocrinol., **8**, 15—66.

Goth A., 1961. Die Stimulierbarkeit der Nebennierenrinde nach Kortikosteroidbehandlung. Z. inn. Med., **16**, 2, 82—84.

Ingle D., Kendall E., 1937. Atrophy of the adrenal cortex of the rat produced by the administration of large amounts of cortin. Science, **86**, 245.

Rotstein J., Good R., 1957. Steroid pseudorheumatism. Arch. Internal Med., **99**, 545—555.

Steiker D. D., Bongiovanni A. M., Eberlein W. R., 1961. Adrenocortical and adrenocorticotropic function in children. J. Pediatr., **59**, 6, 884—889.

Эстонский институт экспериментальной и клинической медицины Академии медицинских наук СССР

Поступила в редакцию 22/V 1965

E. LUIGA

HORMONAALSE TERAAPIA MÕJU NEERUPEALISTE KOORE FUNKTSIOONILE

Resümee

Kasutades Thorni testi, Robinsoni-Poweri-Kepleri proovi ja veresuhkrukõveraid glükoosi, adrenaliini ja insuliini koormusega, uuriti 34 aktiivses faasis reumahaigel lapsel prednisolooniravi mõju neerupealiste koore funktsioonile. Ravi vältel ja 1—4 nädalat pärast seda täheldati neerupealiste koore alafunktsiooni, mida suuremate prednisolooniannuste puhul esines pärast ravi lõpetamist sagedamini. Neerupealiste koore insufitsientsuse väljakujunemine oli seoses haiguskulu raskusega. Haige vanus, reumaatakkide arv, haiguskulu ägedus, vereringe insufitsientsuse aste ja kroonilise tonsilliidi kaasnemine mõjustasid neerupealiste koore alafunktsiooni tekkimist prednisolooniravi ajal vähe. Kasutades prednisolooni umbes 1 mg/kg päevas mitte kauem kui 9 nädala vältel ja vähendades hormooniannust kuuri lõpetamisel järk-järgult, taastus neerupealiste koore funktsioon ühe kuu jooksul peale ravi lõpetamist normaalseks. Seda arvestades soovitame peale prednisolooniravi lõpetamist jätkata antireumaatilist ravi vähemalt ühe kuu vältel.

NSV Liidu Meditsiiniteaduste Akadeemia
Eesti Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituut

Saabus toimetusse
22. V 1965

E. LUIGA

DIE WIRKUNG DER HORMONALEN THERAPIE AUF DIE FUNKTION DER NEBENNIERE

Zusammenfassung

Die Wirkung der Prednisolonbehandlung wurde auf die Funktion der Nebennierenrinde bei 34 Kindern, die am Rheumatismus erkrankt waren, unter Verwendung des Thorn-Tests, Robinson-Power-Kepler-Tests und glykämischer Kurven mit Glukosen-, Adrenalin- und Insulinbelastung geprüft. Während der Prednisolonbehandlung und im Laufe von 1—4 Wochen nach der Hormonbehandlung war die Funktion der Nebennierenrinde vermindert. Die Verwendung grösserer Prednisolondosen innerhalb der Kur hat nach Beendigung der Kur die Hypofunktion der Nebennierenrinde häufiger verursacht. Es bestand ein gewisser Zusammenhang zwischen der Krankheitsstufe und der Insuffizienz der Nebennierenrinde. Das Lebensalter des Kranken, die Zahl der rheumatischen Attacken, die Verschlimmerung der Krankheit, der Grad der Insuffizienz des Blutkreislaufes und die chronische Tonsillitis als Nebenerscheinung haben nur eine geringe Wirkung auf die Hypofunktion der Nebennierenrinde während der Prednisolonkur ausgeübt. Bei der Behandlung mit Prednisolon 1 mg/kg täglich im Zeitabschnitt, der nicht länger als neun Wochen war, und wenn die Dosis des Präparates bis zur Beendigung der Kur stufenweise vermindert wurde, wurde die Funktion der Nebennierenrinde normal binnen eines Monats nach der Beendigung der Kur. Im Hinblick auf diese Tatsache wird nach der Prednisolonkur empfohlen, eine antirheumatische Behandlung wenigstens im Laufe eines Monats fortzusetzen.

Estnisches Institut für Experimentelle und Klinische Medizin der Akademie der Medizin der UdSSR

Eingegangen
am 22. Mai 1965