

К ВОПРОСУ ДИНАМИКИ 17-КЕТОСТЕРОИДОВ В МОЧЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЗМА АНТИРЕВМАТИЧЕСКИМИ СРЕДСТВАМИ¹

Ординатор Д. А. ВАЛИМУХАМЕТОВА

Из госпитальной терапевтической клиники (зав. — проф. А. Г. Тергулов)
Казанского медицинского института

На сегодняшний день не существует единого мнения по вопросу этиологии ревматизма. Наиболее распространенной является стрептококковая теория ревматизма — о β -гемолитическом стрептококке типа А (В. Т. Талалаев, Н. Д. Стражеско, А. И. Нестеров, Aschoff, Gräff, Fahr и др.) и стрептококковиральная теория (Г. Д. Залесский, О. П. Петерсон, Свифт и др.). Относительно согласованной является точка зрения авторов по вопросу патогенеза ревматизма. Все авторы признают, что в патогенезе ревматизма ведущую роль играет нарушение функции двух систем: системы гиалуронидаза-гиалуроновая кислота и нарушение гормональной функции гипофизонадпочечниковой системы, а именно — торможение синтеза АКГГ, являющегося стимулятором гормонов коры надпочечников. Эта точка зрения была высказана в свое время Селье (Selye), который в развитии ревматического процесса особенно подчеркивал воздействие продуктов обмена стрептококковой инфекции на гипофизонадпочечниковую систему, вызывающее неполноценность ее и, в связи с этим, нарушение адаптационной, защитной функции организма. Коллагеновая структура организма становится более восприимчивой к воздействию ферментов и токсинов стрептококкового происхождения — гиалуронидазе, стрептолизину „О“ и „S“, стрептокиназе, липопротеиназе.

Основным фактором нарушения функции системы гиалуронидаза-гиалуроновая кислота является вторжение в организм из миндаликовой области продуктов обмена β -гемолитического стрептококка, главным образом, гиалуронидазы и разрушение ею гиалуроновой кислоты, которая является основным мукополисахаридом соединительной ткани и от оптимума содержания которой зависят коллоидные свойства последней.

Морфологические и физикохимические изменения, которыми сопровождается разрушение гиалуроновой кислоты общеизвестны: фибриноидный распад с образованием в исходе ревмогранулемы Ашофф-Талалаева, повышение проницаемости синовиальных оболочек, кровеносных капилляров.

Что касается вовлечения в процесс гипофизо-надпочечниковой системы и механизма торможения кортикотропной функции гипофиза, по этому вопросу единого мнения нет. По большинству авторов, нарушение гипофизо-надпочечниковой системы совершается под воздействием потока афферентных импульсаций с патологически

¹ Доложено на заседании Казанского научного общества терапевтов, 1957.

измененных интерорецепторов миндаликово-медиастино-кардиальной системы, а кроме того, под непосредственным воздействием ревматоксинов, поступающих к гипофизу лимфогематогенно или параневрально из миндаликовой области.

Весь комплекс описанных изменений, как известно, совершается при участии центральной нервной системы. Так, выдающимся клиницистом-физиологом Н. И. Лепорским методом оптической адекватной хронаксиметрии, методом энцефалографии (А. И. Нестеров), а также плетизмографии (И. В. Воробьев, И. П. Ватолина, Р. Ш. Абдрахманова) доказано, что ревматизм, в зависимости от стадии, сопровождается изменением состояния функции центральной нервной системы.

В соответствии с состоянием вопроса об этиопатогенезе ревматизма, нами была поставлена задача изучить степень и динамику вовлечения в ревматический процесс гипофизо-надпочечниковой системы и обратимость нарушений этой системы при лечении антиревматическими средствами — пирозолидином (аналог бутадиона), а в качестве контрольного теста лечебного эффекта — синергитическими гормонами: адренокортикотропным и кортизоном.

По литературным данным известно, что показателем нарушения функции коры надпочечников является понижение синтеза основных гормонов пучковой зоны надпочечников — глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

В физиологических условиях кортикостероиды, главным образом в печени, подвергаются различным превращениям и затем выделяются с мочой и калом. Часть кортикостероидов выделяется в виде 17-кетостероидов, представляющих собой продукты превращения андрогенной фракции коры надпочечников.

У женщин 17-KS почти полностью образуются из стероидов коры надпочечников, у мужчин — $\frac{2}{3}$ образуется за счет стероидов надпочечников, $\frac{1}{3}$ — за счет стероидов семенников.

По положению углеродного атома при восстановлении стероидов различают α и β -кетостероиды.

Нормальная концентрация суточного выделения 17-KS для мужчин 12—22 мг, для женщин 8—17 мг.

Максимальной величины выделение достигает в возрасте 19—20 лет, после 60 лет выделение снова уменьшается. Определение концентрации 17-KS является показателем функции надпочечников и используется в диагностических целях. В настоящее время в отечественной литературе сравнительно мало работ, посвященных определению 17-KS в моче при ревматизме.

По Е. П. Щербатовой, в период нарастания клинических симптомов и их стабилизации у большинства детей-ревматиков наблюдается понижение выделения 17-KS в моче.

Г. Е. Перчикова и Е. Д. Толокнова установили пониженное выделение 17-кетостероидов при ревмокардитах.

По данным зарубежных авторов, приводимых в работе Mercel [25] имеются разноречивые данные о выделении 17-KS в моче у больных ревматизмом.

Авторы, упоминаемые в работах Вайсбекер (Weißbecker), Руппель (Ruppel), нашли увеличенное выделение 17-кетостероидов.

Видинг (Wieding) сообщает о слегка повышенных цифрах, а Нормимберский (Norymberski) обнаружил в 40% пониженные цифры выделения 17-кетостероидов.

Пониженное выделение 17-кетостероидов подтвердили Фреман (Freeman), Хенч (Hench), Венинг (Venning). Работами Селье (Selye) и его школы из 2850 исследований обнаружено в 56,5% пониженное выделение 17-кетостероидов, в 43,5% — выше 10 мг.

Определение 17-KS производилось нами по методике О. М. Уваровской. Предварительно была выверена калориметрическая шкала по андростерону в соответствующих разведениях. Больные до назначения пирозолидина не принимали антиревматических средств. Исследование концентрации 17-KS проводилось до лечения больных, в процессе лечения — через интервалы 9—10, иногда 12 дней — и в конце лечения. Определение производилось в 24 мл из суточного количества мочи.

Больные распределялись по группам следующим образом:

Диагноз ревматизма ставился на основании анамнестических физикальных и лабораторных данных. У большинства больных ревматизмом заболеванию предшествовала ангина. Физикально у больных была типическая картина ревмоартрита; для сердечно-суставной формы — явления кардита — поражение только миокарда 6, эндомио-

Лабораторно: красная кровь; у отдельных больных гипохромная анемия. Количество лейкоцитов варьировало в пределах 6600—12650. Реакция оседания эритроцитов 15—60 мм/час.

В группе больных с ревматоидным полиартритом диагноз ставился на основании положительных или отрицательных выпадений нежных, внутрикожных и соответствующих серологических реакций: туберкулиновая проба по Шмемеву-Пирке, реакция Бюрне, Райта, Хедельсона, Вассермана; при подозрении на нейроэндокринный полиартрит диагноз ставился по данным изучения влагалищной цитологии.

Лечение больных производилось пирозолидином в сочетании с аскорбиновой кислотой, в отдельных случаях — при сопутствовании тонзилита — применяли пенициллин.

ного, температура падала до нормы. В первые же дни стихали боли, уменьшалась деформация суставов, увеличивался объем их движений. Наряду с этим постепенно падал лейкоцитоз, выравнивалась формула белой крови и замедлялась скорость оседания эритроцитов. Электрографически: укорочение интервала PQ и повышение вольтажа зубцов; физикально: у больных ревмомиокардитом повышение слышимости первого тона. У больных с эндомиокардитом шумы не изменились. Лекарство больными переносилось хорошо, только у двух больных после назначения пирозолидина было осложнение процесса крапивницей, и у одной больной — фармацевта по профессии — была полная индивидуальная непереносимость. В процессе лечения больше всего нас интересовала динамика восстановления первичной концентрации 17-KS в моче. При серийном исследовании через интервал 9—10—12 дней концентрация 17-KS в моче постепенно повышалась и доходила до нормы; у больных с острым ревматическим полиартритом — до 9,8—16,8 мг, а у больных с кардиально суставной формой — до 8—15 мг.

Что касается концентрации 17-KS при ревматоидном полиартрите — туберкулезном, бруцеллезном, гоноррейном, нейроэндокринном — были получены незакономерные результаты, но этот вопрос не является предметом настоящего сообщения. В результате проведенных нами наблюдений удалось убедиться, что пирозолидин является эффективным антиревматическим средством, обладает обезболивающим, противовоспалительным, жаропонижающим действием; повышает проницаемость сосудов.

Механизм действия пирозолидина не совсем изучен; имеется основание полагать, что он подавляет активность стрептококковой гиалуронидазы, обезвреживает токсины. Наши наблюдения, связанные с вопросом восстановления до нормальных цифр, концентрации 17-KS в моче позволяют сделать заключение, что эффект от лечения пирозолидином достигается путем восстановления АКГГ функции гипофиза как физиологического стимулятора гормональной функции коры надпочечников, иначе трудно понять установленные нами результаты.

По окончании лечения больные выписывались в хорошем состоянии; в последующем диспансеризировались и продолжали получать пирозолидин, салициловую кислоту или пирамидон. Из числа названных больных, у которых мы имели клинический эффект, у одной больной с профилактической целью была произведена тонзилэктомия на 10 день после выписки из клиники (клиника ЛОР проф. Н. Н. Лозанова). Для нас было неожиданным обострение ревматического полиартрита. Проведено вновь лечение до купирования клинических симптомов полиартрита, а затем больная переведена на диспансерное наблюдение. По вопросу лечебного эффекта адренокортикотропного гормона имеется огромная литература и практический опыт.

Нами в порядке контроля в двух случаях применялся адренокортикотропный гормон. Суточная доза в первые два дня — 20 ед., в последующем — по 40 ед. Был достигнут клинический эффект от применения адренокортикотропного гормона. Концентрация 17-KS в моче: в первом случае — 2,1—11,2—12,1 мг, во втором случае — 4,5—5,6—9,4 мг. В двух случаях проводили лечение кортизоном. В первом случае дело касалось запущенного хронического полиартрита синовиального типа. Анамнестически начало заболевания с 1952 года; неоднократное стационарное лечение было безуспешным или с относительно небольшим эффектом.

По совокупности клинико-лабораторных данных, а также безуспешности энергичного лечения антиревматическими средствами (са-

лициловый натрий, АКТГ, пирозолидин) у больной был диагностирован ревматоидный полиартрит синовиального типа неизвестной этиологии с преимущественной локализацией процесса в коленных суставах и деформацией пальцев кисти. Больная получала кортизон: в первые дни — 300 мг, в последующие — 250—100—75—50 мг. После введения 4 г кортизона было достигнуто обратное развитие процесса, больная была выписана с небольшими остаточными изменениями в левом коленном суставе. Динамика концентрации 17-KS в моче: до лечения — 10 мг, после введения кортизона через 4 дня — 18,8 мг, в процессе лечения — 13,5 мг, в конце лечения — 4 мг.

Вторая больная К¹., 44 лет, по профессии фармацевт, с тяжелой формой суставного ревматизма с преимущественной локализацией процесса в коленных, лучезапястных и межфаланговых суставах кисти. Гематологически — гипохромная анемия. Лейкоцитоз — в пределах 10000—12200—14000 со сдвигом формулы влево. РОЭ — 20—53 мм/час. Лечение кортизоном в той же дозировке, что у первой больной. Со второго дня — прогрессивное улучшение состояния: стихание болей, уменьшение деформации и увеличение объема движений в суставах. Замедление РОЭ с 44 мм/час до 20 мм/час, понижение лейкоцитоза при сохранении сдвига влево. После введения 1,5 г кортизона — самостоятельное передвижение больной с помощью костылей. В дальнейшем больная была переведена на стабилизирующую терапию — по 25 мг кортизона в сутки. Наступило обострение процесса, которое, несмотря на ежедневное введение 100 мг кортизона, стабильно держалось. К инъекциям кортизона было присоединено 7 г салицилового натрия. Полное стихание болей, восстановление конфигурации и функции суставов с небольшой задержкой деформации в лучезапястных суставах и в межфаланговых суставах кисти. Перевод на 50 мг кортизона в день. Курсовая доза кортизона — 4 г. Динамика концентрации 17-KS: до лечения — 8,1 мг, после назначения кортизона — 9,4 мг, в конце лечения — 4,7.

Таким образом, в обоих случаях, несмотря на демонстративный клинический эффект, мы столкнулись с фактом депрессии концентрации 17-KS в моче. Механизм этого явления не совсем ясен. Что касается стойкости ближайших результатов лечения, то у второй больной на третьей неделе после прекращения введения кортизона наступило новое сильное обострение процесса. Наблюдения продолжаются.

Выводы

1. Наши наблюдения, в соответствии с литературными данными, показали, что пирозолидин-бутадион представляет мощный антиревматический препарат при лечении острых и хронических ревмополиартритов и ревмокардитов. Клинический эффект сопровождается восстановлением концентрации 17-KS в моче до нормы.

2. Клинический эффект пирозолидина не исключает латентного течения ревматического процесса и рецидива, поэтому необходима надлежащая профилактика рецидива ревматизма, как это принято при лечении другими антиревматическими средствами (салициловый натрий, пирамидон, АКТГ).

3. Закономерности, установленные нами при изучении динамики 17-KS, позволяют говорить, что лечебный эффект пирозолидина осуществляется путем воздействия на ревматическую инфекцию и восстановлением функции гипофизо-надпочечниковой системы: повы-

¹ Совместное наблюдение с зав. терапевтическим отделением республиканского стационара О. К. Пичугиной. Главный врач — Н. И. Чугунов.

шается продукция адренокортикотропного гормона, являющегося стимулятором синтеза гормонов коры надпочечников.

ЛИТЕРАТУРА:

1. А. И. Нестеров. Вопросы патогенеза, клиники и лечения ревматизма. 1956.
2. Г. Д. Залесский. 1. Вопросы этиологии и патогенеза ревматизма. „Советская медицина“, № 12, 1955. 2. Проницаемость капилляров соединительно-тканых структур в патогенезе ревматизма. „Терапевтический архив“, № 1, 1955.
3. Труды научной конференции по проблеме ревматизма. Москва, 19—21 января 1956.
4. В. А. Вальдман. О ревматизме. 1956.
5. И. Д. Кассирский. Лекции о ревматизме. 1956.
6. Н. Д. Шерешевский. Центральное-нервная регуляция деятельности эндокринных желез и перспективы дальнейшего развития эндокринологии на основе физиологического учения И. П. Павлова. „Клиническая медицина“, № 5, 1951.
7. А. Г. Терегулов. К патогенезу, клинике и терапии эндокринных заболеваний суставов. „Казанский медицинский журнал“, № 7, 1930.
8. Н. А. Юдаев. Биохимия стероидных гормонов коры надпочечников. 1956.
9. Утевский. Успехи современной биологии, т. II, 1938.
10. Я. М. Милославский. К вопросу определения 17 кетостероидов в моче. „Клиническая медицина“, № 3, 1952.
11. Е. А. Толочкова. Исследование гормонов коры надпочечников у больных с кардиальной формой ревматизма в связи с гормональной терапией. „Терапевтический архив“, № 8, 1955.
12. Л. И. Егорова и Е. П. Петрова. Антигиалуронидаза крови больных так называемой коппагеновой болезнью при лечении кортизоном и АКТГ. „Клиническая медицина“, № 1, 1957.
13. Е. П. Степанян, Г. Е. Перчикова. К вопросу об активности гиалуронидазы (фактор распространения) в сыворотке крови больных ревматизмом. „Терапевтический архив“, № 5, 1956.
14. Е. И. Чазов. Состояние мукополисахаридов (алуроновой кислоты) при ревматизме. „Терапевтический архив“, № 5, 1956.
15. И. Н. Назаров, И. Д. Бергельсон. Химия стероидных гормонов.
16. О. М. Уваровская. К методике определения 17 кетостероидов и эстрогенов в моче у больных с эндокринными заболеваниями. „Клиническая медицина“ № 3, 1951.
17. Л. И. Егорова. Применение АКТГ и кортизона в клинике внутренних болезней. „Клиническая медицина“, № 6, 1954.
18. Д. П. Царева. Лечение бутадионом больных с ревматическими и инфекционными неспецифическими полиартритами. „Терапевтический архив“, № 5, 1956.
19. В. Ф. Зайцев. Лечение адренокортикотропным гормоном больных ревматоидным полиартритом и некоторыми другими заболеваниями. „Советская медицина“, № 11, 1956.
20. А. М. Раскин. АКТГ при некоторых внутренних заболеваниях. „Клиническая медицина“, № 6, 1954.
21. Н. Ш. Абдрахманова. Нервнососудистые реакции у больных ревматизмом по данным плетизмографических исследований и гистаминовой пробы.
22. А. Н. Орлова. Лечение ревматизма гормональными препаратами.
23. Вопросы патологии сердечно-сосудистой системы, №№ 2, 5, 1955, 1956.
24. Проблема эндокринологии и гормонотерапии, №№ 2, 6, 1956.
25. Mercel. Untersuchungen der 17-ketosteroid Ausscheidung im Urin bei reaktionsdifferenten Gruppen des chronischen Rheumatismus. Zschr. für die gesamte Innere Medizin und ihre Grenzgebiete, № 22, 1956.
26. Hypophysenimplantation und ACTH bei verschiedenen internen Krankheiten. Von Dr. Med. Heinz Schubert. 1955.