

О НЕКОТОРЫХ АКТУАЛЬНЫХ ВОПРОСАХ КОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Проф. З. И. Малкин

Зав. кафедрой факультетской терапии Казанского медицинского института

Наиболее яркие достижения современной терапии связаны с применением антибиотиков и гормонов — АКТГ и глюкокортикоидов (кортизона, гидрокортизона, преднизона, триамсинолона, дексаметазона).

Многочисленные клинические наблюдения показали, что антибиотики и кортикостероиды, будучи эффективными факторами терапии при разнообразных заболеваниях, могут вместе с тем вызывать и тяжелые побочные явления. Поэтому в отношении кортикостероидной терапии И. А. Кассирский и Ю. Л. Милевская выдвигают требование, чтобы гормоны коры надпочечников назначались только тогда, когда это настоятельно необходимо.

Однако показания для применения кортикостероидной терапии все расширяются. Прошло 16 лет с того времени, как Хенч применил кортизон для лечения ревматоидного артрита, а в настоящее время мы с различным успехом используем кортикостероиды для лечения болезни Сокольского — Буйо, ревматоидного артрита, диссеминированной красной волчанки, склеродермии, узелкового периартериита, дерматомиозита, болезни отсутствия пульса, болезни Бенъе — Бека — Шаумана, различных форм нефрита, острого и хронического гепатитов, лейкозов и агранулоцитоза, гипопластических анемий и Верльгофовой болезни, разнообразных аллергозов, бронхиальной астмы, острых и хронических интоксикаций.

Особенно широкое распространение получила система назначения больным гормональных препаратов в сочетании с антибиотиками, так как под влиянием гормонов может активироваться латентная инфекция, а с другой стороны, гормоны снимают аллергизирующее действие антибиотиков.

При инфекционно-аллергических заболеваниях антибиотики подавляют активность возбудителя инфекции, стероидные же гормоны уменьшают неадекватную интенсивность воспалительного процесса и способствуют консолидации соединительной ткани, дезорганизованной в процессе воспалительной реакции. Это противовоспалительное действие глюкокортикоидов связано с их способностью угнетать активность фермента гиалуронидазы, деполимеризирующей соединительнотканную мукопротеины, а также образование плазматических клеток и продукцию антител.

Уместно отметить, что первое указание на роль секреции надпочечников в иммунитете принадлежит М. Н. Чебоксарову, показавшему в своей диссертационной работе «О секреторных нервах надпочечников», вышедшей из лаборатории Н. А. Миславского в 1910 г., что внутрисекреторная деятельность надпочечников находится под контролем нервной системы. М. Н. Чебоксаров был убежден, что надпочечники принимают участие в процессах, обуславливающих сопротивляемость организма инфекции и интоксикации. Стремясь показать это в эксперименте, он, однако, не мог установить прямого обезвреживания дифтерийного токсина сывороткой надпочечниковой крови (Рус. врач. 1915, 20). Попытки доказать это экспериментально предпринимались

и позднее в исследованиях М. Н. Чебоксарова, проведенных совместно с нами. Результаты этих исследований опубликованы в работе «Отношение надпочечников к иммунитету» (Казанский мед. ж., 1927, 1).

Современные исследования показывают, что надпочечники влияют на выработку антител не непосредственно, а через глюкокортикоиды, которым свойственно катаболическое действие, связанное с угнетением образования γ -глобулинов и антител. Биологическая ценность этого свойства стероидных гормонов — не стимулировать, а тормозить продукцию антител — выявилась, когда стало известно значение аутоаллергических реакций в патогенезе коллагеновых болезней и некоторых заболеваний крови, при которых патологический процесс имеет тенденцию к постоянному прогрессированию. По мнению А. И. Струкова и А. Г. Бегларяна (1963), это упорное прогрессирование болезненного процесса, составляющее отличительную особенность коллагеновых болезней, связано с тем, что денатурированные белковые комплексы, образующиеся при воспалительной дезорганизации соединительной ткани, начинают играть роль аутоантигенов, а это в свою очередь приводит к продукции аутоантител и таких активных веществ, как ацетилхолин, гистамин, серотонин. Всем этим и стимулируются различные клинические проявления аллергических и инфекционно-аллергических реакций.

В исследованиях, проведенных при участии А. А. Пештмалджана, Н. В. Старковой, В. Л. Эльбарта, мы нашли, что при инфекционно-аллергических заболеваниях стрептококковой этиологии, таких, как ревматизм и нефрит, под влиянием кортикостероидной терапии в крови наблюдается закономерное снижение повышенного титра антистрептолизина-0. Эта закономерность особенно демонстративно выступает, если лечение стероидными гормонами назначается после проведенного предварительно (в течение 10—15 дней) лечения пенициллином.

В связи с вопросом о роли кортикостероидных гормонов в иммунологических реакциях представляют интерес исследования, проведенные в нашей клинике при участии Н. Д. Морозовой и М. Г. Нефедовой. Известно, что стрептококки способны выделять фермент дезоксирибонуклеазу, расщепляющую дезоксирибонуклеиновую кислоту до стадии нуклеотидов. Этот фермент в качестве стрептококкового антигена вызывает образование антидеоксирибонуклеазы; титр этого антитела в крови больных ревматизмом повышается, по нашим данным, при суставной и сердечной формах ревматизма до 40—160 ед., в то время как у здоровых он колеблется от 0 до 10 ед. Н. Д. Морозова и М. Г. Нефедова нашли, что пенициллинотерапия, проводимая в течение 2—3 недель, не вызвала снижения титра антидеоксирибонуклеазы, а назначаемая после этого кортикостероидная терапия преднизолоном или дексаметазоном снижала титр этого антитела до нормы при суставной форме ревматизма на 3—4 неделе, а при сердечной — на 5—6 неделе.

Эти данные гармонируют с наблюдениями С. И. Щербатенко над динамикой холинэргических реакций у больных ревматизмом, у которых он нашел стойкое повышение уровня ацетилхолина в крови до $2 \cdot 10^{-3}$ — $2 \cdot 10^{-4}$. Лечение глюкокортикоидами вызывает закономерное снижение повышенного содержания ацетилхолина в крови и повышение активности как сывороточной, так и истинной холинэстеразы эритроцитов, если она была понижена.

Влияние глюкокортикоидов на диспротеинемические сдвиги, которые характерны для ревматизма и коллагеновых болезней, также связано с иммунологическими реакциями. При лечении больных ревматизмом АКТГ или глюкокортикоидами сначала отмечается снижение в крови повышенной фракции α_2 -глобулинов и значительно позднее (через 2—3 месяца от начала лечения) ликвидация гипергаммаглобулинемии. Мы могли также отметить, что по сравнению со снижением

титра антистрептолизина-0 уменьшение увеличенной фракции γ -глобулинов наблюдается на более поздних сроках кортикостероидной терапии. Это можно объяснить тем, что тормозящее влияние стероидных гормонов на продукцию антител против стрептококковых антигенов более выражено, чем против аутоантител. При ревматоидном артрите даже при длительной гормональной терапии с трудом и не часто удается добиваться нормализации протеинограммы. Точно так же С-реактивный белок длительно не исчезает из крови больных ревматоидным артритом, несмотря на лечение кортизоном или преднизолоном. У больной И. с диссеминированной красной волчанкой, которой кортикостероидная терапия с успехом применяется в течение 4 лет, несмотря на длительную клиническую ремиссию, сохраняется резко выраженная гипергаммаглобулинемия.

Если при болезни Сокольского — Буйо мы можем рассчитывать, что с помощью кортикостероидов, применяемых в сочетании с пенициллином или после предварительно проведенной пенициллиновой терапии, мы можем добиться не только клинического выздоровления, но в ряде случаев и нормализации иммунобиологических показателей, то при больших коллагенозах мы такими возможностями не располагаем.

В выраженной рефрактерности аутоагрессивных механизмов к кортикостероидной терапии у больных диссеминированной красной волчанкой, несмотря на клиническое улучшение, мы смогли убедиться также на основании исследований, проведенных в нашей клинике Н. Д. Морозовой, М. Г. Нефедовой и А. М. Нужиной.

Интенсивность процессов аутоагрессии при системной красной волчанке приводит к некоторой дезорганизации ядерной субстанции клеточных элементов соединительной ткани и к появлению в крови анти-нуклеарных факторов, в чем, в частности, можно убедиться по появлению в крови больных антител к дезоксирибонуклеиновой кислоте. С помощью реакции преципитации с использованием методики двойной диффузии в агаре было констатировано, что антитела к дезоксирибонуклеиновой кислоте обнаруживаются у больных с диссеминированной волчанкой как в острой фазе болезни, так и при эффективной кортикостероидной терапии с улучшением клинической картины болезни, даже при нормализации РОЭ и уровня сиаловой кислоты в крови.

Заслуживает также внимания, что патологические сдвиги со стороны липидов крови у больных ревматизмом, как это у нас отмечено В. В. Саламатиной, в виде гипохолестеринемии, уменьшения фракции α -липопротеинов и увеличения фракции β -липопротеинов за счет подфракции β_3 или β_0 нормализуются под влиянием лечения стероидными гормонами. Особенно демонстративно при этом выступает уменьшение подфракции β_3 липопротеинов, тесно связанных с иммунологическими процессами. При статистической обработке полученных данных установлено, что если до лечения эта фракция составляла 23,3%, то после лечения кортизоном она снижалась до 12,1% ($p < 0,001$). Патологический характер липидограммы при больших коллагенозах сохраняется так же упорно, как это нами отмечено в отношении протеинограммы и глюкоидограммы.

Сравнительные наблюдения за динамикой биохимических и иммунологических реакций у больных с болезнью Сокольского — Буйо и с большими коллагенозами убеждают нас в том, что терапевтическая и биологическая эффективность стероидных гормонов определяется не только их фармакодинамическими свойствами и тем, что кортикостероидная терапия до известной степени устраняет явления функциональной недостаточности надпочечников, но и характером патологического процесса и адаптационными возможностями больного организма.

В современных представлениях о физиологических механизмах адаптации, которые мобилируются в условиях патологической ситуа-

ции, за надпочечниками признается исключительно важное значение. Заслуживает в этом отношении внимания работа М. Н. Чебоксарова (1911), в которой он показал, что после отравления животного дифтерийным токсином наблюдается усиленное отделение надпочечниками адреналина, которое затем сменяется уменьшением и даже прекращением поступления адреналина в кровь. М. Г. Дурмишьян (1960), подвергая критическому анализу концепцию Ганса Селье об адапционном синдроме, солидаризируется с исследованиями, согласно которым под влиянием стрессорных раздражителей увеличивается секреция адреналина надпочечниками. В результате повышения концентрации адреналина в крови активируется деятельность ретикулярной формации, что через гипоталамус обуславливает усиленную секрецию передней долей гипофиза АКТГ, который в свою очередь стимулирует отделение корой надпочечников глюкокортикоидов.

Лонг предполагал, что адреналин непосредственно стимулирует переднюю долю гипофиза и, таким образом, вызывает увеличение секреции стероидных гормонов надпочечниками. Роль надпочечников в процессах адаптации была нами выявлена в опытах на собаках, проведенных совместно с М. Н. Чебоксаровым (1925 г.), в которых мы могли убедиться в том, что при введении животным инсулина наблюдается усиленная секреция адреналина надпочечниками, в противоположность тому, что можно было бы ожидать по старому учению Эппингера, Фальта и Рудингера об антагонистических взаимоотношениях между поджелудочной железой и надпочечниками.

Мобилизующее действие гипофизарно-надпочечниковой системы на механизмы адаптации выступает при исследовании фагоцитарной активности лейкоцитов в процессе кортикостероидной терапии. В исследованиях, проведенных при участии Р. Ш. Дашевской, мы нашли, что, хотя глюкокортикоиды могут оказывать угнетающее действие на фагоцитарную активность лейкоцитов, однако при соответствующей терапевтической тактике и дозировке фагоцитарная активность лейкоцитов больных ревматизмом под влиянием лечения АКТГ после фазы угнетения заметно усиливается.

Известно, что глюкокортикоиды оказывают тормозящее влияние на разные стороны жизнедеятельности клеточных элементов соединительной ткани. При участии Б. С. Березовского мы предприняли исследования по изучению действия пенициллина, с одной стороны, и кортизона, с другой, на состояние гликолитических процессов в эритроцитах. Мы судили об интенсивности этих процессов по фосфорному обмену, определяемому путем применения радиоактивного фосфора и условно обозначаемому как «проницаемость». Оказалось, что под влиянием пенициллина отчетливо угнетаются гликолитические процессы. В противоположность этому кортизон вызывает усиление гликолитических процессов, что, в частности, проявлялось в увеличении фракции креатининфосфата в эритроцитах под влиянием гормональной терапии, примененной после предварительного лечения антибиотиками. Таким образом, есть основание считать, что терапевтический эффект от применения стероидных гормонов в значительной степени реализуется через их включение в цепь адапционных механизмов. Поэтому не следует увлекаться назначением больших, «подавляющих» доз глюкокортикоидов. В начальном этапе развития кортикостероидной терапии применялись сравнительно большие дозы гормональных препаратов (F. Coste и др.—1953), в последнее же время отдается предпочтение средним и небольшим дозам преднизона, преднизолона, триамсинолона и дексаметазона.

Fiegel и Kelling (1962) рекомендуют при остром ревматическом полиартрите начинать лечение с назначения 50—80 мг преднизона в сутки, или 30—40 мг триамсинолона, или 5—10 мг дексаметазона, а в качестве поддерживающих доз они применяют 10—15 мг преднизона, 4—10 мг триамсинолона, 0,5—1,5 мг дексаметазона. При хроническом полиартрите они назначают 25—40 мг преднизона, 16—24 мг триамсинолона, 2—3 мг дексаметазона. Следует учитывать, что преднизон в 5 раз активнее кортизона, а дексаметазон в 10 раз активнее преднизона.

И. А. Кассирский считает целесообразным применять лечение малыми и средними дозами (10—30 мг преднизона в сутки), что не вызывает побочных явлений. Вместе с тем при соответствующих показаниях он назначает 50—70 мг преднизона в сутки, а при острых лейкозах и больших коллаgenoзах даже 100—120 мг в день.

А. И. Нестеров назначает больным ревматизмом 15 мг преднизона в сочетании с 3,0 аспирина в сутки.

А. В. Долгополова, применяя у детей гормональные препараты в сочетании с аспирином или пирамидоном, назначает при ревматизме в зависимости от возраста кортизон от 75 до 100 мг, преднизолон — от 10 до 20 мг, дексаметазон — от 1,5 до 3,75 мг и триамсинолон — от 8 до 16 мг, причем курс лечения продолжается 30—40 дней.

Когда мы начали применять лечение гормональными препаратами, мы испытывали недостаток в них, как это отмечает и Глин, и, как правило, не применяли большие дозы. Суточные дозы стероидных гормонов, которые мы применяем, составляют в среднем для кортизона 100 мг, для преднизона 20 мг, для дексаметазона 2 мг. Поддерживающие дозы соответственно снижались до 50 мг кортизона, 10 мг преднизона и 1 мг дексаметазона. Мы не наблюдали необратимых побочных явлений у наших больных. Однако и при такой осторожной дозировке контроль за состоянием больного и в особенности за индивидуальной реакцией больного на проводимое лечение необходим. Следует подчеркнуть, что при острых лейкозах, при обострениях диссеминированной красной волчанки должны применяться достаточно большие дозы стероидных гормонов (50—70 мг преднизона).

В литературе о гормональной терапии можно в настоящее время встретить указания на то, что при лечении больных такими стероидными гормонами, как преднизон или дексаметазон, можно не опасаться появления расстройств со стороны минерального и водного обмена, которые часто наблюдались при лечении кортизоном. Тем не менее при лечении больных ревматическим кардитом, нефритом, хроническим гепатитом, у которых имеется значительное расстройство обмена калия и натрия и воды, преднизон и даже дексаметазон могут вызывать задержку жидкости в организме. Систематическое наблюдение за весом больных, за их диурезом, за состоянием печени позволяет вовремя заметить надвигающуюся опасность и предотвратить ее. Применение лечебного питания в виде гипохлоридной калиевой диеты в этом случае весьма эффективно. Мы пользуемся при этом диетой, содержащей на 6508 мг калия только 1625 мг натрия. Поваренной соли в суточном рационе при этой диете содержится меньше 4,0. Эта диета составлена при участии Г. З. Ишмухаметовой для больных гипертонической болезнью, и в нее внесены некоторые коррективы в отношении яиц. В суточном рационе такой диеты содержится картофеля 400,0, риса 60,0, капусты 400,0, моркови, свеклы, лука и томата 300,0, муки пшеничной 20,0, творога 200,0, два яйца, сметаны 25,0, сливочного масла 30,0, топленого масла 10,0, сахара 60,0, фруктов 200,0, хлеба 200,0.

В такой диете достаточно содержание аскорбиновой кислоты (184 мг), но недостаточно содержание никотиновой кислоты, поэтому больному назначается дополнительно 20 мг никотиновой кислоты. Такая диета применяется в виде зигзага в течение 10 дней.

Уместно также назначение хлористого калия или уксуснокислого калия, а при надобности и гипотиозида.

Мы вполне согласны с А. И. Нестеровым, что при лечении больных преднизолоном следует особенно опасаться обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочных или кишечных кровотечений.

У наших больных мы не наблюдали осложнений связанных с диабетогенным эффектом кортикостероидной терапии. Напротив, у одной нашей больной О., страдавшей сахарным диабетом в течение 10 лет и непрерывно лежившейся инсулином, когда у нее развилась рефрактерная к инсулину гипергликемия (500 мг% сахара в крови) и тяжелое прекоматозное состояние, из которого ее не удавалось вывести инсулином, блестящий терапевтический эффект был получен от сочетанного лечения инсулином и кортизоном, а затем преднизолоном в дозе 15 мг в день. Можно считать, что рефрактерность к инсулину у больной О. была вызвана появлением антител к инсулину, и лечение преднизолоном, подавив процесс образования антител, дало возможность инсулину проявить свое обычное действие.

Трудно давать схематические указания в отношении сроков лечения стероидными гормонами. Больные с системной красной волчанкой должны лечиться глюкокортикоидами в течение многих лет. Отмена гормональной терапии может у них вызвать вспышку болезни, с которой трудно справиться. В течение 4 лет под нашим наблюдением находится больная И., у которой острая диссеминированная красная волчанка вначале протекала очень тяжело. После того как острые проявления болезни затихли под влиянием массивной кортикостероидной терапии, она получает все время без перерывов ежедневно 20 мг преднизона, у нее нормальная температура, сохраняется относительная работоспособность, хотя РОЭ остается ускоренной, имеется диспротеинемия с гипергаммаглобулинемией, и содержание сиаловой кислоты в крови повышено.

При ревматоидном артрите больные должны получать гормональную терапию в течение ряда лет с интервалами, причем периоды лечения занимают по 3 недели. При суставной форме ревматизма обычно достаточно трехнедельного лечения для получения стойких результатов. При ревматическом миокардите и в особенности эндомиокардите

возникает часто необходимость проводить лечение малыми дозами в течение двух — трех месяцев.

Считаем уместным подчеркнуть, что появление выпотного перикардита при ревматизме или даже шума трения перикарда является призывом к безотлагательному назначению кортикостероидной терапии.

До сих пор остается актуальным вопрос о тактике при отмене гормональной терапии. Для избежания так называемого «синдрома отмены» рекомендуется постепенно снижать дозы гормонов. Одно время рекомендовалось прекращать лечение стероидными гормонами на фоне применения АКТГ в течение 10—15 дней, чтобы стимулировать секрецию надпочечников и таким образом предотвратить опасность развития гипокортицизма. Но введение АКТГ само может вызывать торможение высших центров, регулирующих деятельность гипофиза, что приводит к нарушению процессов синтеза белка в коре надпочечников и развитию острой недостаточности надпочечников.

Наиболее важным вопросом при проведении кортикостероидной терапии, с помощью которой мы изменяем течение иммунологических процессов, является защита больного от опасности обострения латентной очаговой инфекции. Систематическое наблюдение за носоглоткой, за состоянием миндалин, за зубами необходимо при проведении кортикостероидной терапии. Если нет необходимости в экстренном назначении стероидных гормонов, мы предварительно проводим лечение антибиотиками в течение одной-двух недель и затем переходим на гормональную терапию. Если в процессе лечения выступают явления фарингита, обострения тонзиллита, мы вновь применяем лечение антибиотиками и часто завершаем кортикостероидную терапию также антибиотиками или сульфаниламидными препаратами.

Кортикостероидная терапия стала неотъемлемой частью терапевтической практики, но она требует от врача той строго индивидуализированной тактики, к которой призывал в свое время С. П. Боткин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгополова А. В. и Кузьмина Н. Н. *Вопр. ревм.*, 1964, 2.—
2. Дурмишьян М. Г. Введение в кн. Г. Селье. *Очерки об адаптационном синдроме*, М., Медгиз, 1960.—
3. Кассирский И. А. и Милевская Ю. Л. *Тер. арх.*, 1964, 1.—
4. Малкин З. И. В кн. *Проблема ревматизма*, М., Медгиз, 1957.—
5. Нестеров А. И. В кн. Дж. Глин. *Кортизонотерапия*, М., Медгиз, 1960.—
6. Струков А. И. и Бегларян А. Г. *Патологическая анатомия и патогенез коллагеновых болезней*, М., Медгиз, 1962.—
7. Чебоксаров М. Н. *О секреторных нервах надпочечников*. Дисс., 1910, Казань.—
8. Coste F., Cayla et Delbarre F. *Cortisone en rhumatologie*. 1953, Paris.—
9. Fiegel u. Kelling H.W. *Die Anwendung von Korticoiden und anabolen Substanzen*. 1962, Stuttgart.

Поступила 13 июля 1964 г.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФАРКТА МИОКАРДА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Канд. мед. наук Э. Г. Парамонова

Клиника лечебного питания (зав. — проф. И. С. Савощенко)
Института питания АМН СССР

За последнее время в медицинской литературе все чаще появляются работы, в которых отмечается учащение инфарктов сердца у лиц молодого возраста.

Большинство авторов (А. Н. Беринская, П. Л. Сухинин, В. М. Дворина, Я. П. Грискин и Н. Ф. Петухов) связывают возникновение инфаркта у лиц молодого возраста с ранним атеросклерозом и преимущественным избирательным поражением венечных артерий сердца.

Однако И. В. Давыдовский, А. В. Смоляников, Л. М. Рахлин, О. И. Ясакова и другие основное звено в возникновении инфаркта видят в функциональных рас-