

гемат. и перелив. крови, 1958, 4. — 4. Дульцин М. О. и Лорие Ю. И. Клин. мед., 1960, 4. — 5. Дыгин В. П. Аутоиммунные болезни системы крови. «Медицина», Л., 1964. — 6. Зверкова А. С. Врач. дело. 1957, 4. — 7. Истаманова Т. С. и Алмазов В. А. Лейкопения и агранулоцитозы. Медгиз, Л., 1961. — 8. Клячкин Л. М. Клин. мед. 1962, 10. — 9. Мечников И. И. Клеточные яды (цитотоксины). Академ. собр. соч., 6, Медгиз, М., 1950. — 10. Weickert A. Med. Klin. 1957, 46. — 11. Voogmann K. E., Dodd B. E., Loutit J. F. Lancet, 1946, 250. — 12. Доссе Ж. Иммуногематология. Изд. иностр. лит., М., 1959. — 13. Неппеманн Н. Н. Erworbene hämolytische Anämien. Leipzig. 1957. — 14. Мишер П. и Форлендер К. Иммунопатология. Изд. иностр. лит., М., 1963. — 15. Moeschlin S. Sang. 1955, 1. — 16. Moeschlin S. a. Wagner K. Acta haemat., 1952, 8. — 17. Ninni M. Sang. 1956, 27. — 18. Tullius J. L. New Engl. J. Med. 1953, 249.

Поступила 2 апреля 1964 г.

ГЛИКОКОРТИКОИДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФАДЕНОЗЕ

Доц. М. Г. Денисова и Э. Г. Николаева

Первая кафедра терапии (зав. — проф. Л. М. Рахлин)
и курс клинической лаборатории (зав. — доц. М. Г. Денисова)
Казанского ГИДУВа им. В. И. Ленина

По наблюдениям Селье, изложенным в его классических описаниях синдрома адаптации, нормальная лимфатическая ткань атрофируется под воздействием стресса вследствие усиленного выделения гормонов коркового слоя надпочечника.

Основываясь на этих данных, Доухети и Уайт (1943) изучали действие кортикостероидов на нормальную лимфатическую систему. По их данным, кортикостероиды влияют на обмен лимфоцитов, а также обладают прямым лимфоцитолитическим действием.

В 1944 г. Мёрфи и Струм наблюдали у экспериментальных крыс с лимфатическими опухолями обратное развитие лимфом после лечения АКТГ.

Впервые терапия кортикостероидами у людей (4 больных с хроническим лимфаденозом) была проведена Писоном, Элилем, Раусоном, Добрине, Роудсом. Уже при первых попытках лечения авторы наблюдали характерные изменения, не опровергнутые и в настоящее время, а именно: быстрое уменьшение лимфоцитов периферической крови вскоре после начала лечения, медленный подъем содержания гемоглобина и ретикулоцитов, уменьшение селезенки и лимфоузлов.

Вскоре появились многочисленные сведения о благоприятных результатах лечения кортикостероидами и АКТГ злокачественных лимфом (Хилл с сотр., Джонис с сотр., Дюбуа-Ферье, Книбек с сотр., Форнер, Бархенал с сотр., Галтон с сотр.).

Несмотря на успешное применение глюкокортикоидов при заболеваниях лимфатической системы, механизм терапевтического действия их оставался еще не выясненным. Лишь в последнее время Фримон, Барел, Мале пришли к заключению, что кортикостероиды при злокачественных заболеваниях лимфатической системы вызывают общее глубокое действие. Применив кортикостероидную терапию у 20 пациентов с хроническим лимфаденозом и злокачественной лимфомой, резистентными к другим видам терапии, авторы наблюдали более чем у половины больных значительное клиническое улучшение, выразившееся прежде всего в увеличении содержания гемоглобина даже при наличии неиммунологической Кумбс-негативной анемии.

По мере накопления фактов благоприятного действия кортикостероидов на многие иммуногематологические заболевания Дамешк, Розенталь и другие пытались связать эффективность терапии при лимфаденозе с воздействием на иммунологические процессы, так как при лимфаденозе иммуногематологические осложнения часты и являются нередко существенным, определяющим фактором в течении болезни. Дамешк и Шварц даже высказали мысль, что иммунобиологические нарушения и лимфаденоз являются принципиально родственными процессами, что хронический лимфаденоз является иммунобиологическим нарушением или по крайней мере он вызывается подобными сдвигами. И. А. Кассирский (1962) приписывает кортикостероидной терапии при хронических лейкозах дезаллергизирующее действие (снятие температуры, аутоиммунного гемолиза и т. д.). При лимфолейкозе И. А. Кассирский наблюдал иногда резкое уменьшение лимфоузлов и снижение числа лейкоцитов, но чаще даже при длительном применении кортикостероиды особого влияния на кровь не оказывали.

За последние 3 года мы наблюдали в клинике 20 больных хроническим лимфаденозом (13 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 49 до 78 лет.

Диагноз ставился на основании данных клиники, исследования периферической крови, костного мозга и у части больных пунктата лимфоузлов. Все больные поступили в клинику, некоторые повторно, с развернутой клинической картиной лейкоза с давностью заболевания от 2 до 4 лет. У больных отмечалось увеличение в различной степени лимфоузлов и селезенки. У 10 больных заболевание осложнилось анемией. Тромбоцитопения наблюдалась у 7 больных. Содержание лейкоцитов было увеличено (от 12 000 до 220 000). Отмечалось увеличение лимфоцитов до 80—92% и появление молодых форм — пролимфоцитов и лимфобластов. В мазках обнаруживались клетки Гумпрехта — доткина. В пунктатах костного мозга отмечено значительное увеличение, по сравнению с нормой, лимфоцитов (до 52%) и лимфобластов.

12 больных из 20 лечились преднизолоном в дозе от 10 до 40 мг в сутки. Мы не применяли больших доз преднизолона, рекомендуемых Бруннер, Кайзер, Марц (1963), за исключением одной больной Б., которая была под нашим наблюдением в течение 2 лет, повторно поступила в клинику в ноябре 1963 года в тяжелом состоянии (терминальном периоде) и вскоре умерла. Патологоанатомический диагноз: хронический лимфолейкоз с поражением костного мозга, селезенки, печени, почек, поджелудочной железы, желудка и лимфоузлов тела. Истощение. Анемия. Сливная двусторонняя пневмония. Отек мозга. Фиброзно-очаговый туберкулез верхних отделов обоих легких. Облитерация плевральных полостей (асс. Гуревич).

Длительное лечение преднизолоном мы не сочетали с антибиотической защитой в течение всего периода лечения, продолжавшегося до 1 г. 11 месяцев. Антибиотики больные получали лишь в начале заболевания, учитывая, что у больных хроническим лимфолейкозом понижена устойчивость к инфекциям. Мы считали, что длительное применение антибиотиков может вызвать резистентность инфекции к антибиотикам или привести к кандидомикозу.

По нашим наблюдениям, наиболее постоянным признаком улучшения, наблюдаемого у всех больных, леченных преднизолоном, было уменьшение лимфоузлов, причем в значительной степени. У больного Я., резистентного к другим видам терапии, под влиянием преднизолона резко уменьшились лимфоузлы брюшной полости, причинявшие больному много неприятных ощущений (вздутие живота, резкие боли, упорные запоры), и значительно уменьшились лимфоузлы других областей. У другого больного Я. при суточной дозе преднизолона в 30 мг лимфоузлы уменьшились до нормы. При переводе на более малые дозы (20 мг) они вновь увеличились, но не достигли той величины, которая наблюдалась до применения кортикостероидной терапии.

Приводим краткие выдержки из истории болезни.

Я., 52 лет, заболел в сентябре 1962 г., заметил увеличение лимфоузлов вначале подмышечных, затем шейных и паховых. В январе — феврале 1963 г. была высокая температура. Поступил 21/III-63 г. Температура нормальная. Увеличены лимфоузлы от охота до сливы в шейной, подмышечных и паховых областях. Давление на грудную болезненно. Селезенка выступает на 2 см из-под края реберной дуги, плотная. Печень не увеличена.

Гем. 15 г%, Э.— 3 552 000, Л.— 110 000, п.— 2%, с.— 4%, м.— 2%, л.— 91%, пролимфоцитов — 0,5%, лимфобластов — 0,5%. Ретикулоцитов — 2,3%. Миелограмма: гемоцитобластов — 0,5%, миелобластов — 2%, промиелоцитов — 2,5%, миелоцитов — 5%, метамиелоцитов — 4,5%, п.— 4%, с.— 3,5%, э.— 2,5%, базофилов — 0,5%, эритробластов — 0,5%, пронормобластов — 0,5%, нормобластов базофильных — 6%, нормобластов полихроматофильных и ортохромных — 13,5%, лимфобластов — 3%, л.— 47,5%, ретикулярных клеток — 2%, мегакариоцитов — 2,5%. Лейко-эритроцитарный индекс — 4/1.

25/III назначен преднизолон по 10—15—20—25 мг ежедневно в течение 10 дней, с 11-го дня по 30 мг. Через неделю лимфоузлы стали уменьшаться и через 28 дней уменьшились до нормы. За этот период больной получил 850 мг преднизолона. Лейкоцитоз после повышения в первые дни терапии со 172 000 снизился до 155 000. Абсолютное содержание лимфоцитов несколько увеличилось по сравнению с исходной цифрой (с 10 010 до 13 950), но исчезли в периферической крови молодые формы — пролимфоциты, лимфобласты.

26/IV-63 г. выписан из клиники с рекомендацией принимать ежедневно по 20 мг преднизолона. После выписки из клиники больной настолько себя хорошо чувствовал, что работал. При исследовании через 5½ месяцев после выписки Гем.— 14,4 г%, Э.— 4 530 000, Л.— 101 000, п.— 1%, с.— 1,5%, м.— 2%, л.— 94%, пролимфоциты — 0,5%. Почти те же результаты получены и при исследовании крови 16/IX.

28/XI-63 г. Я. был госпитализирован. Самочувствие хорошее, температура нормальная. Лимфоузлы на шею, в подмышечных и паховых областях величиной с лесной орех. В глубине подберья прощупывается плотная селезенка.

Гем.— 16 г%, Э.— 4 980 000, Л.— 129 000, с.— 4,5%, э.— 1%, м.— 1%, л.— 87,5%, пролимфоцитов — 4%, лимфобластов — 2%, тромбоцитов — 36%, О — 179 280, ретикулоцитов — 3%.

Увеличена доза преднизолона до 40 мг. Через 28 дней выписан с хорошим самочувствием для амбулаторного лечения. Рекомендован прием преднизолона 20 мг в день.

Кроме положительного действия кортикостероидной терапии на лимфоузлы, мы не можем не отметить у данного больного и другой факт, несомненно связанный с применяемой глюкокортикоидной терапией, а именно: стабильность показателей содержания гемоглобина и эритроцитов до настоящего времени.

Наши наблюдения показали, что глюкокортикоидная терапия даже при малых дозах предупреждает развитие анемии и тромбоцитопении у больных хроническим лимфаденозом; если же течение хронического лимфаденоза осложнялось анемией, лечение преднизолоном в течение длительного срока и при применении достаточной дозы на фоне трансфузии эритроцитной массы приводило к выраженному улучшению показателей состояния красной крови. Так, у 9 из 10 больных хроническим лимфаденозом, протекавшим с анемией, мы наблюдали под влиянием терапии повышение содержания гемоглобина и эритроцитов до нормы или до близкого к норме.

Так, у больного Б. при поступлении в клинику содержание гемоглобина равнялось 2,6 г% и количество эритроцитов 1 410 000. Через 83 дня под влиянием приема преднизолона 20—25 мг в сутки (всего 960 мг) и переливания эритроцитной массы количество гемоглобина поднялось до 11 г% и число эритроцитов до 3 820 000. У него была и тромбоцитопения — 21 870.

Лишь у больной Б., которая поступила в клинику в терминальном состоянии и вскоре умерла, анемия сохранилась, но не достигла резкой степени: количество гемоглобина не падало ниже 11—10 г% и число эритроцитов меньше 3 570 000—3 450 000.

Резкую тромбоцитопению мы наблюдали только у 2 больных. У них количество тромбоцитов при поступлении равнялось 21 870—38 790. При глюкокортикоидной терапии содержание тромбоцитов поднялось до 118 000—125 000. У других наблюдаемых нами больных хроническим лимфаденозом, леченных кортикостероидами, содержание тромбоцитов не падало ниже 120 000 и через 10—20—30 дней лечения возвращалось к норме.

При назначении преднизолона мы наблюдали у всех больных, вне зависимости от исходного уровня, уже в первые дни лечения некоторый подъем содержания лейкоцитов и у одного из них (больного Я.) очень массивный лейкоцитоз. Количество лейкоцитов повысилось от 22 000 до 187 000, в дальнейшем несколько уменьшилось, но к исходной цифре не вернулось и держалось в пределах 139 000—157 000, несмотря на значительное улучшение общего состояния и уменьшение лимфоузлов.

У 11 из 12 число лейкоцитов постепенно вернулось к первоначальному уровню или снизилось.

Аналогичные результаты получали Бруннер, Казер, Марц. Следует отметить, что применение у 4 больных лечения дегранолом и у одного — рентгенотерапии быстро привело к значительному снижению в крови числа лейкоцитов и лимфоцитов.

Механизм терапевтического действия кортикостероидов еще неясен. Бруннер, Казер, Марц в последнем сообщении пишут, что кортикостероидная терапия приводит к уменьшению лейкоцитарной инфильтрации в лимфоузлах, печени и селезенке. Авторы считают, что в этом терапевтическое действие кортикостероидов не отличается от рентгенооблучения или терапии алкилирующими средствами, но имеет преимущество перед ними в том, что может применяться при явлениях недостаточности костного мозга.

Комбинированное лечение преднизолоном и дегранолом быстро приводило к снижению числа лейкоцитов и лимфоцитов. При проведении терапии мы не наблюдали «синдрома недостаточности антител», лежащего в основе восприимчивости к инфекциям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кассирский И. А. и Алексеев Г. А. Клиническая гематология, Медгиз, М., 1962.
2. Brunner R., Keiser G., Martz G. D. Med. Wschr. 1963, 22, 1128.
3. Dameshek W. R. S., Schwartz I. Hematology. 1959, 16, 1151.
4. Dubois-Fevriere H. Schweiz. med. Wschr. 1960, 43, 1182.
5. Junis A., Harrington W. Metabolism, 1958, 7, 543.
6. Freymann I., Burrel I., Marler E. A. New Engl. Med. 1958, 259, 847.
7. Pearson O., Eliel L., Rawson R., Dobriner K., Rhoads C. P., Cancer, 1949, 2, 945.
8. Murphy I., Strum E. Science, 1944, 99, 386.

Поступила 2 апреля 1964 г.