

Из терапевтической клиники им. проф. Р. А. Лурия (директор проф. Р. И. Лепская) Казанского государственного института усовершенствования врачей им. В. И. Ленина.

Инсулин в терапии болезней печени.

М. И. Когурова.

С тех пор, как в 1924 году Рихтер впервые предложил применение инсулина для лечения печеночных больных, уже успел накопиться значительный клинический материал, подтверждающий эффективность этого метода. Так, Умбер рекомендует эту терапию во всех случаях выраженной желтухи. Шнейдер, Яриш, Вартенгорст и другие установили благоприятное действие инсулина в различных случаях заболевания печени. Якоби, а также Груненберг получили хорошие результаты при инсулино-сахарном лечении в случае недостаточности печени средней тяжести и при простых катаральных желтухах. Герцкий и Бамбергер сообщают, что им удалось наблюдать по одному случаю выздоровления при крайне тяжелых поражениях печени (подострой желтой атрофии и фосфорном отравлении). Бенеш также описывает прекрасный результат в двух случаях подострой атрофии. В тех случаях, где приходится оперировать больных во время желтухи, Бернар рекомендует всегда до операции проводить курс инсулино-сахарного лечения, что по его мнению, является хорошей профилактической мерой против послеоперационных осложнений. Габерер, применяя внутривенные введения глюкозы и инсулина, считает возможным оперировать печеночных больных даже в коматозном состоянии. У нас в Союзе впервые на значение применения инсулина при заболевании печени указала на основании собственного материала проф. Лепская на IX Всесоюзном съезде терапевтов в 1926 году. В 1927 году Акатова опубликовала наблюдения над девятью случаями лечения инсулином катаральной желтухи, причем во всех случаях она получила хорошие результаты: сокращение болезни с обычных 3—5 недель до двух и даже до одной недели, легкое течение болезни, быстрое исчезновение диспептических явлений. Эппингер считает эффект от применения инсулина и глюкозы при так называемой „катаральной желтухе“ поразительным. Бергман расценивает введение инсулина как прогресс в терапии болезней печени. Хорошие результаты получали также Клейн, Герцлер, Боллер и Иберрак и у нас в Союзе Гинзбург, применяя, однако, несколько иную методику, чем другие авторы, о чем скажем ниже.

Получило признание и обоснование этого метода. Известно, что различные функции печени связаны между собой и, в частности, гликогенообразовательная функция печени находится, как доказано уже давно работами Роже и Фишлера, в тесной связи с другими важными функциями печени, как антитоксическая и другие. Кроме того, сама устойчивость и жизнеспособность пе-

чени, ее способность к регенерации, должны, как это вытекает из исследований Пфлюгера, Юнкерсдорфа и др., стоять в прямой связи с количеством гликогенных запасов в ней. Опираясь на исследование Варбурга о параллелизме между ростом тканей и гликолизом, Буреш высказывает мысль о том, что интенсивный гликолиз, а, следовательно, и использование гликогена, является важным условием для регенерации печеночной ткани. Естественно, таким образом, стремление к стимулированию гликогенообразования в печени при заболевании этого органа, особенно там, где желательны повысить функциональную способность печени и усилить ее регенерацию. На этом принципе и основано предложение некоторых авторов применять при заболеваниях печени внутривенные вливания глюкозы или назначать „сахарные дни“, как это недавно предложил Певзнер.

Однако, одно только введение углеводов при пониженной гликогенообразовательной функции печени не всегда приводит к желаемой цели. Между тем, введение инсулина одновременно с углеводами является фактором, стимулирующим гликогенообразование, что и послужило основанием к введению метода инсулино-терапии в практику при заболевании печени.

Нужно все же подчеркнуть, что в инсулино-углеводной терапии имеются еще некоторые спорные вопросы, как, например, вопрос о дозировке инсулина, о способах комбинирования его с углеводами и о границах достижимого при помощи инсулино-углеводной терапии. На этих вопросах мы имеем в виду остановиться, используя наши наблюдения над лечением инсулином печеночных больных.

В вопросе о дозировке мы встречаемся в литературе с крупными расхождениями. Так, Боллер и Иберрак (1938), у нас Гинзбург (1934) являются сторонниками больших доз.

Эти авторы определяли толерантность к инсулину у печеночных больных, вводя инсулин в возрастающих дозах, начиная с 10 — 15 единиц и доходя до появления первых признаков гипогликемии (больные в этот период испытания находятся на диете, бедной углеводами, с умеренным содержанием белков и жиров). На основании своего материала авторы приходят к выводу, что чем тяжелее процесс в печени, тем выше толерантность по отношению к инсулину; в отдельных случаях она достигает, по их данным, до 160 единиц. Исходя из этих исследований, Гинзбург применял с терапевтической целью по 20 — 40 единиц инсулина два раза в день. Клейн и Гельцер при хронических заболеваниях печени применяли еще большие дозы — минимум 60, чаще 80 и 100 единиц в день — но в противоположность предыдущим авторам получали выраженные гипогликемические явления.

Ряд других авторов стоит на диаметрально-противоположной точке зрения. Они не только не стремятся к большим дозам, но, наоборот, считают их вредными и предостерегают от их применения. Так, например, Кугельман подчеркивает, что терапия инсулином при болезнях печени не так проста, как, напри-

мер, применение инсулина при откармливании, и имеет свои специфические особенности; именно, дозы инсулина должны быть очень малыми (5 — 10 единиц под кожу), не вызывающими гипогликемии и не нарушающими углеводной функции печени; он считает, что большие дозы инсулина, вместо того, чтобы обогащать печень гликогеном и укреплять ее функцию, могут дать у печеночных больных противоположный результат. Мясников в своем руководстве „Заболевание печени и желчных путей“, касаясь вопроса о терапии инсулином, также пишет: „большие дозы инсулина противопоказаны, так как могут вызвать слишком резкое потребление сахара тканями, падение его в крови и мобилизацию остатков гликогена из печени“. Сторонником малых доз является Бергман.

С точки зрения дозировки и выносливости по отношению к инсулину некоторый интерес представляют данные о сахаре в крови у печеночных больных. Так, Мальский, специально занимавшийся вопросом о гликемической кривой при заболеваниях печени, приходит к заключению, что при формах, в основе которых лежит острое поражение паренхимы печени диффузного характера (инфекционные, катаральные, сифилитические, сальварсанные и т. п. желтухи), уровень сахара в крови натощак часто низок и колеблется от 45 до 95 мг⁰/. Сахарная кривая после нагрузки глюкозой дает более низкий и замедленный подъем. При хронических гепатитах, согласно тому же автору, содержание сахара натощак колеблется от 62 до 132 мг⁰/. При нагрузке глюкозой также получается резкое отставание в подъеме по сравнению с нормой. Мясников и другие авторы не находят особых изменений в гликемии при болезнях печени.

По материалам нашей клиники, сахар в крови у больных с паренхиматозными поражениями печени дает иногда отклонения в сторону резкого понижения или повышения, но чаще держится на низких цифрах. Так, наряду с нормальными цифрами мы встречаем случаи, где сахар в крови был ниже 80 мг⁰%; наблюдались даже случаи, при которых сахар в крови натощак равнялся 60 — 52 мг⁰/. На такие же факты указывают Парнос, Вагнер, Грос, Блекфорд и др. Вместе с тем, по нашим наблюдениям, у печеночных больных нет той огромной толерантности к инсулину, о которой говорит Гинзбург. Наоборот, у большинства наших больных мы могли констатировать довольно большую чувствительность к инсулину. При дозах 10 — 15 единиц уже имелось отчетливое влияние на аппетит, а у некоторых больных правда, в редких случаях, при этих же дозах наблюдались даже гипогликемические явления. Так, после 15 единиц инсулина мы несколько раз видели ярко выраженные гипогликемические реакции у мужчин (31 года) с хроническим гепатитом. Реакция выражалась в появлении сильного головокружения, тремора рук, слабости и пота. Сахар в крови натощак в данном случае равнялся 60 мг⁰/. В ответ на нагрузку в 100 г глюкозы у больного наблюдался очень низкий подъем сахарной кривой и быстрое возвращение к гипогликемическим цифрам: через

30 минут после нагрузки — 120 мг%, через час — 74 мг%, через 2 часа — 60 мг%. Этот случай не является исключением среди наших печеночных больных, как в отношении высокой чувствительности к инсулину, так и в отношении характера гликемической реакции.

На основании наших собственных наблюдений, а также литературных данных, мы приходим к выводу, что печеночные больные часто очень чувствительны к инсулину, и поэтому при лечении печеночных больных этим препаратом правильнее придерживаться небольших доз. Мы применяем от 10 до 30 единиц инсулина в день с одновременным назначением богатой углеводами диеты с небольшим количеством белка в виде молока или творога (белки, которые не дают обильных продуктов гниения и легко переносятся печеночными больными). Лишь иногда мы комбинировали инсулин с одновременным внутривенным подкожным или ректальным (капельная клизма) введением глюкозы. К этому мы прибегали лишь в тех случаях, где имелась рвота, понос, бессознательное состояние или резко повышенная чувствительность к инсулину.

Вопрос о границах достижимого инсулино-углеводной терапией при болезнях печени не разбирается подробно в существующей литературе; однако, мы встречаемся, повидимому, с различными взглядами и на этот вопрос. С одной стороны, Рихтер при острой атрофии хотя и не получал полного выздоровления, но видел временное улучшение; Умбер, Клейн, Герцлер и другие авторы наблюдали излечение даже в случаях, связанных с очень тяжелыми процессами в печени. Наоборот, Гинзбург на основании двух случаев, где он не получил совершенно никакого эффекта от применения инсулино-углеводной терапии и где больные погибли, делает в своей работе вывод, что острая атрофия печени не поддается лечению инсулином и виноградным сахаром. Мы не можем целиком присоединиться в этом отношении к взглядам Гинзбурга, что будет видно из приведенного нами дальше материала.

Инсулино-углеводная терапия была проведена нами в 101 случае разнообразных заболеваний печени. По характеру заболеваний материал можно распределить следующим образом: 1) острые гепатопатии инфекционной этиологии, так называемые „катаральные желтухи“, — 55 случаев; 2) острые гепатопатии токсической или комбинированной этиологии (люес, сальварсан) — 6; 3) острые и подострые дистрофии печени — 21 сл., из них осложненных печеночной комой — 7; 4) хирургические гепатопатии 19 сл., из них хронических и токсических дистрофий — 10, типичных циррозов печени — 9. Ряд больных наблюдался нами повторно и некоторые прослежены на протяжении года, двух лет и больше.

В группе больных (55 чел.) с эпидемическим гепатитом, типа так называемой „катаральной желтухи“, подвергавшихся терапии инсулином, мы ни в одном случае, где терапия начата была рано, не наблюдали осложнений, затяжного течения, рецидивов,

перехода в хроническую стадию или неблагоприятного исхода. Положительный эффект сказывался, главным образом, в благоприятном течении: наблюдалось быстрое исчезновение диспептических явлений и восстановление, а иногда и появление повышенного аппетита, обычно резко пониженного в этих случаях; наступало общее хорошее самочувствие, больные выписывались из клиники, не только не убавив веса, как это наблюдается нередко при лечении этих заболеваний другими методами, но даже прибавив в весе от 800 грамм до 3—5 кг. В некоторых случаях, согласно неопубликованным еще наблюдениям д-ра Валеева над этими больными, реакция Таката-Ара, бывшая при поступлении больных резко положительной, к концу лечения перешла в отрицательную. В других случаях мы наблюдали параллельно с другими симптомами улучшения повышение антитоксической функции печени (реакция на ксантопротеин крови). Такой же благоприятный эффект наблюдался в 5 случаях сальварсанной желтухи при люесе и в одном случае острого гепатита с желтухой на почве отравления фитином и ртутью.

Необходимо также отметить эффект от инсулино-углеводной терапии при остаточных явлениях после перенесенного острого гепатита, державшихся долгое время и не исчезающих при обычных методах лечения (применение диеты, минеральных вод и т. д.), сюда относятся повышенная билирубинемия, уробилинурия, субъиктеричность, увеличение печени и диспептические явления. Только под влиянием инсулина указанные симптомы начали исчезать, и наконец наступило полное выздоровление.

Примером может служить больная О., 50 лет, перенесшая в 1927 году острый гепатит; еще 3 месяца спустя у нее оставались общая слабость, боли в области печени, горечь во рту и тошнота. Объективно: печень была значительно увеличена, наблюдались иктеричность склер, повышенная билирубинемия, уробилинурия. Больная получала амбулаторно инсулино-углеводную терапию (надо сказать, что в данном случае мы единственный раз разрешили амбулаторное лечение, так как больная — мать врача и находилась под постоянным наблюдением дочери). После применения инсулина, от 10 до 20 единиц, все вышеуказанные явления начали быстро исчезать, больная прибыла в весе, печень сократилась, желтуха совершенно прошла. Лечение продолжалось около месяца. До настоящего времени эффект терапии стойкий.

Особенно ярко сказался эффект терапии инсулина в случаях, где заболевание сопровождалось тяжелыми общими явлениями, указывавшими на глубокие нарушения функции печени (резкая адинамия, геморагия, спутанность сознания, иногда полукома-тозное и даже коматозное состояние). Для иллюстрации приведу некоторые примеры:

Больной Л. заболел в 1931 году. Первые болезненные явления выражались в полиартрите, к которому через несколько дней присоединилась желтуха. Боли в суставах скоро прошли, желтуха в дальнейшем протекала по типу так называемой „катаральной желтухи“, без резко выраженных желудочно-кишечных явлений, с увеличением печени и наличием желчных кислот в моче. Дней через 10 у больного внезапно развились нервные явления: спутанность сознания и психическое возбуждение, с чем больной и был доставлен в клинику. В течение первых суток — повторные инъекции инсулина и вливание глю-

kozy. Непосредственно после инъекции больной приходил в себя, но через несколько часов снова терял сознание. Через сутки сознание прояснилось совершенно, и в дальнейшем болезнь протекала по типу острого гепатита, сопровождалась повышенной температурой и желтухой. Инсулин применялся в течение месяца одновременно с углеводной диетой, и мы наблюдали здесь постепенное обратное развитие всех симптомов и в дальнейшем — выздоровление. До настоящего времени больной трудоспособен, рецидивов заболевания у него не наблюдалось.

Таким образом, в наших случаях при явлениях печеночной комы инсулин оказывался действенным методом лечения; можно утверждать, что в подобных случаях неиспользование такого могучего средства как инсулин должно рассматриваться в настоящее время как терапевтическая ошибка. Это тем более нужно подчеркнуть, что клиническая картина печеночной комы не говорит еще определенно об анатомическом субстрате, соответствующем острому диффузному аутолизу печени, как это думали раньше. Так называемый „icterus gravis“, в том числе и печеночная кома, являются лишь выражением тяжелой функциональной недостаточности печени при различных формах заболевания печени, причем анатомически может быть сохранена значительная часть печеночной паренхимы, способная обеспечить восстановление функции, а в дальнейшем и регенерации. Этим мы, однако, не хотим сказать что терапия инсулином может оказаться спасительной во всех без исключения случаях печеночной комы. Разумеется, там, где терапия начата слишком поздно, или в случаях, где имеется исключительно бурный и диффузный аутолиз печени, и этот метод терапии может оказаться бессильным, как мы это наблюдали в двух случаях, где на вскрытии действительно был найден острый аутолиз без явлений регенерации.

В группе подострых дистрофий печени инсулин также давал в большинстве случаев отчетливо благоприятные результаты. Довольно скоро после начала лечения наблюдался перелом в симптомах в лучшую сторону, исчезали явления, связанные с недостаточностью функций печени: кровоизлияния, отеки, адинамия, улучшалось общее самочувствие, появлялся сон, аппетит и т. д. В одном из наших случаев подострой дистрофии печени у женщин с 5-месячной беременностью инсулино-углеводная терапия быстро ликвидировала явления недостаточности печени и дала возможность сохранить и благополучно закончить беременность. Приводим выдержку из истории болезни этого случая.

Больная А., 34 лет, поступила в клинику в 1936 г. на 9-й день болезни по поводу развившейся у нее желтухи на 5-м месяце беременности. С первых дней болезни — повышение температуры, упорные носовые кровотечения и кровоизлияния в кожу и в подкожную клетчатку. В виду тяжелого состояния направлена из района для прерывания беременности в акушерско-гинекологическую клинику ГИДУВ, а оттуда, по нашему предложению, переведена к нам. В первые дни температура 38,4—39,4°, резкая адинамия, повторные носовые кровотечения, кровоизлияния в кожу и в подкожную клетчатку, небольшой отек ног. Нижний край печени на уровне пупка, плотный, острый, неровный, пальпация болезненна. Селезенка на 4 пальца ниже края реберной дуги, плотна, болезненна. В моче положительные желчные пигменты, желчные кислоты и уро-

били. Спирохеты в моче не обнаружены. Реакция по Ван ден Бергу прямая, скорая. Билирубин крови равен 2,4 — 8,4 мг⁰/о. Лейк. 5000, Эр. 21200 0, РОЭ 50 мм час по Панченкову. Реакция Видаля отрицательна. Первые 8 дней больная получала по 10 единиц инсулина и по 5,0 см³ 5%-ной глюкозы подкожно. Улучшение произошло еще до снижения температуры, как в отношении самочувствия, так и в отношении аппетита и явлений геморрагического диатеза. С 9-го дня — инсулин по 10 единиц и богатая углеводами диета. Состояние больной постепенно улучшалось, больная выписалась через 2 месяца с незначительной окраской кожи, с отсутствием желтых пигментов в моче, но с положительной реакцией на уробилин. Билирубин крови равен 25,6 мг⁰/о. Реакция двухфазная. Реакция Таката-Ара, бывшая вначале резко положительной, постепенно перешла к моменту выписки в отрицательную (исследование д-ра Валева). Печень сократилась; больную как я уже упомянула, мы наблюдали и в дальнейшем; субъиктеричность исчезла совершенно, роды прошли нормально.

При хронических заболеваниях печени, хронических дистрофиях и типичных циррозах, ввиду тяжести заболевания, инсулино-углеводная терапия применялась не в чистом виде, а в комбинации с другими методами лечения (диатермия печени, лечение печенкой, солями хлористого кальция и друг.). Поэтому в тех случаях, где нами получены благоприятные результаты, мы не можем отнести их исключительно за счет инсулина. Однако, сопоставляя этот материал с нашим опытом в других случаях, где инсулин не применялся, мы видим целый ряд преимуществ от прибавления инсулина к другим методам лечения. Одним из важных показателей мы считаем быстрое восстановление аппетита, что можно с полным правом отнести за счет инсулина, так как положительное влияние в этом отношении сказывается даже непосредственно после отдельных инъекций инсулина. То же нужно сказать и о повышении веса, которое мы наблюдали почти только в случаях лечения инсулином и которое является результатом нормального питания, достигнутого при помощи инсулина. Исчезновение других симптомов, может быть, нужно считать результатом влияния всей суммы лечебных факторов; что касается изменений в самой печени, то одним из важных признаков их улучшения при этой комбинированной терапии мы считаем рассасывание асцита; при других методах терапии он гораздо медленнее уступает лечебным воздействиям.

Из 19 больных этой группы у 9 мы видели выраженный эффект, который все же нужно рассматривать лишь как ремиссию, тем более, что некоторые показатели, как билирубин крови, уробилин мочи остаются у большинства этих больных без изменения. Из остальных 10 больных у 5 можно было отметить лишь незначительное субъективное улучшение, а у 4 результат был отрицательный. В последних случаях мы имели больных с далеко зашедшими процессами в печени, уже в терминальной стадии болезни. Из этих 4 случаев, окончившихся летально, в двух случаях имелась комбинация с туберкулезным полисерозитом (один случай подтвержден вскрытием).

Один больной лечился очень недолго и погиб от кровотечения из расширенных вен пищевода, и один больной был выписан с ухудшением. Эти отрицательные случаи говорят о том,

что для инсулиновой терапии, как и для всякой другой, имеются пределы достижимого и что положительного результата можно ждать лишь там, где организм еще способен реагировать на стимулирующее воздействие. Примером положительного эффекта инсулино-углеводной терапии, даже при циррозе печени, может служить следующий случай, наблюдавшийся нами недавно в клинике: при типичном циррозе с увеличением печени и селезенки, с асцитом у больной, которая в прошлом перенесла острый гепатит, под влиянием инсулиновой терапии рассосался асцит, уменьшилась несколько печень и наступил резкий перелом в общем самочувствии. Больная, поступившая в клинику с головными болями, с упадком питания, с болями в области печени, выписалась с прекрасным самочувствием, без всех прежних тягостных симптомов и даже прибавила в весе 4 кг. Осталось, однако, повышение билирубина крови, с двухфазной замедленной реакцией.

Данный случай представляет особый интерес в том отношении, что здесь инсулино-углеводная терапия применялась в чистом виде без комбинирования с другими методами лечения.

Выводы: 1. Инсулино-углеводная терапия является активным лечебным фактором, который нужно применять в комбинации с другими методами лечения при всех видах заболеваний печеночной паренхимы.

2. У печеночных больных, наряду с нормальными или повышенными цифрами сахара крови натощак и диабетоподобной гликемической реакцией после нагрузки глюкозой, встречается и другой вид гликемии: гипогликемия натощак с низким подъемом сахарной кривой в ответ на нагрузку глюкозой. В этих случаях наблюдается высокая чувствительность к инсулину.

3. При лечении заболеваний печени наиболее целесообразным нужно считать дозы инсулина от 10 до 30 единиц в день при богатой углеводами диете. Длительность применения инсулина определяется индивидуально, в зависимости от тяжести случая.

4. Вливание глюкозы при инсулино-углеводной терапии у печеночных больных необходимо только в случаях печеночной комы и при тех формах острых гепатитов и дистрофий печени, которые протекают с тяжелыми желудочно-кишечными явлениями или с низким уровнем сахара крови и большой чувствительностью к инсулину.

5. Абсолютным показанием для применения инсулино-углеводной терапии служат тяжелые явления печеночной недостаточности, вплоть до коматозного состояния, тем более, что тяжесть функциональных расстройств не всегда идет параллельно тяжести анатомических изменений и во многих случаях функция печени может быть восстановлена.

6. Инсулино-углеводная терапия не может дать благоприятного эффекта там, где она начата слишком поздно или где анатомический процесс в печени зашел слишком далеко, и организм не способен реагировать на стимулирующее воздействие инсулина.
