

Общепризнанно противовоспалительное действие глюкокортикоидов, в отличие от минералокортикоидов, которым свойственно усиливающее влияние на воспалительный процесс. Современная клиника, как известно, широко использует (под прикрытием антибиотиков) глюкокортикоиды в лечении острых и хронических инфекционных воспалительных процессов.

В заключение хотелось бы отметить, что кортикостероиды применяются при многих болезнях (аллергических, болезнях крови, коллагеновых заболеваниях, остром ревматизме, язвенном колите и др.), однако самодовлеющее терапевтическое значение они имеют лишь при аллергических заболеваниях, в первую очередь при бронхиальной астме.

Поступила 26 июня 1963 г.

НЕПРЕРЫВНАЯ И ДЛИТЕЛЬНАЯ КОРТИКОСТЕРОИДНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ¹

Проф. Л. М. Рахлин, Е. С. Воробьева и Л. А. Мовчан

Первая кафедра терапии (зав. — проф. Л. М. Рахлин) Казанского ГИДУВа им. В. И. Ленина

В ряду средств, предложенных для лечения больных бронхиальной астмой, особое место занимают препараты глюкокортикоидного типа. Как факторы могучего физиологического действия, они нередко обеспечивают полную ремиссию у тех больных, у которых другие противоастматические средства неэффективны.

Однако чрезвычайная широта их воздействия на организм, глубина вмешательства в его функциональную структуру, разнообразные побочные проявления, то более легкие, то тяжелые, и их зависимость от индивидуальной реакции больного настораживают врача в отношении применения глюкокортикоидов. Их обычно рассматривают как крайнее средство и прибегают к ним при отсутствии эффекта от обычной, «традиционной», по выражению Глина, терапии.

Принцип оптимальных доз остается и по настоящее время руководящим в применении глюкокортикоидов в клинике внутренних болезней. Дело в том, что из всего фармакодинамического спектра кортикостероидов для лечебного эффекта при том или ином заболевании целесообразным оказывается, с точки зрения современных представлений, лишь весьма незначительная его доля. Все остальные их влияния на различные физиологические системы в лучшем случае оказываются излишними, а нередко и вредными (А. И. Нестеров, М. Г. Астапенко, Г. П. Шульцев, Глин, Селье и др.).

Вопрос о допустимой длительности применения кортикостероидов в каждом отдельном случае требует от врача строжайшей индивидуализации, и решение его является весьма ответственным. Совершенно справедливо положение, что «для больного и врача гормональная терапия трудна особенно тем, что ее легче назначить, чем отменить» (А. И. Нестеров). А. И. Нестеров считает, что суточная доза преднизолона в 10 мг обычно не обуславливает существенных побочных влияний. Копмен, Уэст допускают использование малых доз на протяжении ряда лет. С. Е. Попов, П. О. Вязицкий, Г. В. Кудрявцев, О. В. Виноградский, В. П. Дыгин показали, что чем меньше суточные дозы, тем реже встречаются осложнения. Как известно, введение кортикостероидов извне, если оно не имеет заместительного значения вызывает в короткое время торможение функции собственной коры надпочечников. Выраженность этой реакции организма, направленной на сохранение свойственных ему гормональных соотношений, варьирует в значительных пределах и определяется «устойчивостью» гипофизарно-надпочечниковой системы. В связи с этим отмена препарата может сопровождаться своеобразным синдромом их недостаточности, синдромом отмены. Это торможение сглаживается иногда лишь спустя некоторое время. При больших и длительно применявшихся дозах гормональных препаратов адено-гипофизарной системы для этого могут потребоваться значительные сроки. Предвидеть, какова будет у данного больного реакция на отмену препарата, нельзя, поскольку для этого мы еще не располагаем научными обоснованиями.

В период стационарного лечения бронхиальной астмы в нашей клинике суточные дозы АКГГ колебались от 5 ед. при капельном внутривенном введении до 40 ед., кортизона — от 25 до 150 мг, преднизона или преднизолона от 10 до 35 мг. Суммарные дозы колебались в значительных пределах: АКГГ при внутривенном введении от 25 до 465 ед., при подкожном — от 200 до 720 ед., кортизона — от 450 до

¹ Доложено на Поволжской конференции терапевтов в г. Горьком в 1963 г.

1825 мг, преднизона или преднизолона — от 150 до 600 мг. Продолжительность гормональной терапии обычно не превышала месяца с постепенным снижением суточной дозы и прекращением гормональной терапии, как правило, после нескольких дней приема малых поддерживающих доз. Так как глюкокортикоиды применялись в стационаре относительно короткими курсами, после их прекращения лишь у отдельных больных проводилась стимуляция введениями АКТГ.

Несомненный интерес представляют больные, принимавшие глюкокортикоидные препараты весьма длительные сроки, непрерывно или с перерывами, но без соблюдения основного правила прекращения лечения кортикостероидами: постепенного снижения суточных доз или стимуляции коры надпочечников кортикотропином.

Проведя катамнестические исследования больных бронхиальной астмой, лечившихся в клинике АКТГ, кортизоном, преднизонам или преднизолоном на протяжении 1958—1962 гг. (71 чел.), мы столкнулись с тем, что часть из них (22 чел.) вне врачебного наблюдения и контроля принимают кортикостероидные препараты непрерывно или с короткими перерывами длительное время. Это — лица, страдающие тяжелой формой бронхиальной астмы, испытывавшие до начала лечения гормональными препаратами различные методы терапии и разочаровавшиеся в них. 7 человек страдали астмой до 5 лет, 9 — от 5 до 10, остальные свыше 10 лет. Женщин было 16, мужчин — 6. В возрасте до 20 лет было 2, от 21 до 30 лет — 4, от 31 до 50 лет — 9, от 51 до 60 лет — 6 и старше — один.

В то время как у большинства больных, лечившихся в клинике гормональными препаратами, была достигнута глубокая ремиссия, часто длительная (до 4 лет), у описываемых больных, несмотря на исчезновение обратимых изменений органов дыхания, улучшение показателей вентиляции и дыхательных объемов во время терапии глюкокортикоидами, прекращение лечения через весьма короткое время приводило к появлению приступов. Независимо от суммарной дозы, ремиссия не превышала 2—3 недели и часто измерялась днями. Это и послужило для больных поводом для неконтролируемого лечения гормональными препаратами на дому, в основном в последние годы преднизолоном.

Фактически непрерывно принимали преднизолон около 4 лет — 4, около 3 лет — 2, на протяжении 2 лет — 2, свыше года — 3 больных. Суточные дозы колебались от 5 до 10 мг. Лишь периодически, при ухудшении состояния после интеркуррентных инфекций, жизненных напряжений и волнений, отдельные больные доводили суточные приемы до 20 и даже 25 мг. Короткие перерывы в лечении имели вынужденный характер (отсутствие препарата) и не превышали нескольких дней. Обычно перерывы сопровождались появлением одышки, кашля, иногда стертыми приступами, не достигавшими все же прежней интенсивности. Менструальный цикл у женщин соответствующего возраста не нарушался. Каких-либо отчетливых проявлений побочного действия глюкокортикоидов при катамнестическом обследовании в стационаре мы выявить не могли. Не было гликозурии, стойких гипертензий или кризов, нарушения минерального обмена, альбуминурии, кушингоидных черт. Лишь у двух больных отмечены прибавка веса и округлость лица без каких-либо иных симптомов, позволяющих отнести это за счет глюкокортикоидов.

Вынужденные случайными обстоятельствами перерывы в приеме глюкокортикоидов не сопровождались «синдромом отмены», и ни у одного больного не наблюдалось появления симптомов диспепсического характера.

Остальные больные (11) принимали преднизолон в аналогичных дозах на протяжении такого же периода времени, но с перерывами до возобновления астматических явлений. Длительность перерывов колебалась в значительной степени у разных больных и даже у одного и того же больного в разное время на протяжении этих 2—4 лет. Перерывы не превышали полутора — двух месяцев, и таким образом большую часть года больные систематически принимали глюкокортикоиды.

При возобновлении астматических явлений вначале необходима была несколько большая доза, чем та, которая принималась до перерыва и поддерживала ремиссию, но затем больные возвращались к прежней дозировке, обычно в пределах 5—10 мг и реже 15 мг преднизолона в сутки. Точно так же, как и у больных первой подгруппы, перерывы в приеме препарата не вызывали каких-либо симптомов синдрома отмены.

При сопоставлении с тем, что наблюдалось у больных до начала лечения гормональными препаратами при первой госпитализации, к настоящему времени выявлялась своеобразная динамика картины крови. Содержание лейкоцитов практически не изменилось, но у 12 исчезла наблюдавшаяся ранее эозинофилия, у 8 она осталась, но на более низких цифрах. Эритроцитоз как следствие дыхательной недостаточности наблюдался ранее у 14 больных, к настоящему времени он остался у трех. Это обусловлено, по нашему мнению, улучшением функции внешнего дыхания в связи с преимущественно динамическими, обратимыми нарушениями вентиляции легких, наблюдавшимися до лечения.

Мы не могли отметить какой-либо отчетливой динамики со стороны ЭКГ. Лишь у 4 больных выравнивалось положение электрической оси начальной части желудочкового комплекса и исчезла правая ее девиация. Только у одного исчезли характерные черты «легочного Р», несмотря на значительное улучшение у всех легочно-сердечной динамики.

Ни у одного больного мы не видели вспышки туберкулеза или обострения какой-либо хронической инфекции, несмотря на отсутствие «антибиотической защиты». Этот факт нам кажется дополнительным свидетельством преувеличения опасности активации инфекции при терапии бронхиальной астмы кортикостероидами. Наши данные согласуются с литературными указаниями последнего времени о положительных результатах применения глюкокортикоидов при некоторых формах туберкулеза и сепсиса.

Отсутствие выраженных побочных явлений во время лечения и синдрома отмены у больных, не подготовленных постепенным снижением дозы или стимуляцией кортикостропином, при перерывах в приеме препарата является наиболее важным фактом в наших наблюдениях. Это свидетельствует о возможности длительного применения при тяжелых и не поддающихся «традиционной» терапии случаях бронхиальной астмы поддерживающих доз глюкокортикоидов, как об этом говорит и Б. Б. Коган.

А. И. Нестеров считает, что доза 10 мг преднизолона обычно не приводит к развитию побочных влияний. Однако при других заболеваниях мы не раз наблюдали более или менее отчетливые проявления побочного действия при продолжительном применении этих доз. Кроме того, некоторые из наших больных продолжительное время (до 3 месяцев) принимали и большие дозы (15—20 мг) и лишь после глубокой ремиссии переходили к меньшим, когда создавалось впечатление, что приступы не повторяются. Таким образом, в анализе причин безнаказанного, но весьма эффективного длительного самолечения больных тяжелой формой бронхиальной астмы глюкокортикоидами, в основном преднизолоном, нельзя, по нашему мнению, опираться на относительную переносимость малых доз препарата вообще.

При бронхиальной астме, являющейся классическим примером аллергического заболевания, терапевтический эффект от стероидных гормонов связывается с подавлением аллергической реактивности и склонности к анафилактическим явлениям. Однако нельзя забывать факты, направившие мысль терапевтов к состоянию функции коры надпочечников у больных бронхиальной астмой. Б. Б. Коган, указывая на низкое содержание 17-кетостероидов в суточной моче больных бронхиальной астмой, отмеченное у него в клинике И. Г. Даниляк, не обходит роли коры надпочечников при бронхиальной астме. Аналогичные результаты при исследовании выделения 17-кетостероидов в моче астматиков (о чем мы сообщали на I конференции терапевтов Поволжья) обнаружила у нас в клинике А. З. Давлеткильдеева. Б. Б. Коган у значительной части больных, погибших от бронхиальной астмы, отметил анатомические изменения надпочечников. Интересную иллюстрацию приводит С. Г. Вайсбейн, наблюдавшая гипоплазию одного и почти полное отсутствие второго надпочечника у больного бронхиальной астмой с летальным исходом. Уильмер с сотрудниками, Прикмен, Финеман, Друммонд и др. считают, что неполноценность функции надпочечников является одним из патогенетических факторов бронхиальной астмы. Мы не располагаем пока возможностями точного количественного учета гормональных факторов коры надпочечников в клинике. Однако факт частого получения отрицательного результата пробы Торна у больных бронхиальной астмой, несомненно худший и менее надежный терапевтический эффект от АКГГ, чем от глюкокортикоидов (что отмечали и мы на I конференции терапевтов Поволжья) говорят в пользу представлений о неполноценности функции коры надпочечников у больных бронхиальной астмой. Возможно, конечно, что эта неполноценность может быть не столько количественной, сколько качественной: изменения соотношений гормональных факторов кортиконадпочечникового происхождения, ритма их выделения, темпа удовлетворения меняющейся потребности организма, межэндокринной корреляции. Это вопросы, на которые еще трудно дать ответ. Все же исследование описываемой группы больных бронхиальной астмой, длительно и бесконтрольно лечившихся преднизолоном, вновь привлекает внимание к вопросу о роли коры надпочечников в природе и клинике бронхиальной астмы. Является ли неполноценность функциональной способности коры надпочечников фоном, патогенетическим фактором или следствием соотношений, создающихся в организме астматика, в обоих случаях введение глюкокортикоидов может, видимо, играть роль выравнивающую, до известной степени заместительную. Вместе с тем, наши наблюдения показывают, что хроническое применение поддерживающих доз преднизолона в терапии больных тяжелыми формами бронхиальной астмы возможно; опасность такой терапии при этом страдании, видимо, преувеличена. Однако из этого нельзя делать вывода о допустимости бесконтрольного применения кортикостероидных препаратов, как это было у изученных нами больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астапенко М. Г. В кн.: Применение гормонов в кл. вн. болезней. М., 1962.
2. Вайсбейн С. Г. Неотложная терапия в кл. вн. болезней. М., 1957.
3. Даниляк И. Г. Клиническая медицина, 1954, 12.
4. Давлеткильдеева А. З. Казанский медицинский журнал, 1958, 6.
5. Коган Б. Б. Бронхиальная астма. М., 1959.
6. Кушкий Б. Б. и др. Клиническая медицина, 1963, 10.
7. Нестеров А. И. и Сигидин. Клиника коллагеновых болезней. М., 1961.
8. Попов С. Е. и др. Врач. дело, 1963,

9. — 9. Рахлин Л. М. и Мовчан Л. А. Тр. I Поволж. конф. терапев., Куйбышев, 1958. — 10. Soreman a. oth. Brit. med. J., 1952, 1. — 11. Drummond. Brit. med. J., 1923, 2. — 12. Fineman. J. Allergy, 1934, 4. — 13. Glyn J. Кортизонотерапия. М., 1960. — 14. Prickman a. Koelsche. J. Allergy, 1938, 9. — 15. Selye H. The Stress of Life, 1956. — 16. West a. Newns. Lancet, 1955, 1. — 17. Wilmer a. Milles. J. Allergy, 1937, 8.

Поступила 5 ноября 1963 г.

О ФУНКЦИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И БАЛАНСЕ КАЛИЯ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

Ю. Д. Беляев

Горьковский педиатрический научно-исследовательский институт Минздрава РСФСР

Бронхиальная астма относится к тем заболеваниям, в патогенезе которых определенную роль играет понижение функциональной активности коры надпочечников (8, 2, 5, 3, 11, 12, 15 и др.). Действие гормонов коры надпочечников очень многогранно, в частности они принимают активное участие в регуляции водно-минерального обмена (7,9). В этой связи исследование калиевого обмена при бронхиальной астме может служить одним из показателей функционального состояния коры надпочечников.

В настоящей работе определение содержания калия в сыворотке крови при бронхиальной астме у детей сочеталось с одновременным исследованием функции коры надпочечников по другим показателям.

Калий сыворотки крови определялся по методу Крамера и Тисдаля, экскреция нейтральных 17-кетостероидов — по методике О. М. Уваровской. Одновременно проводилась проба Торна при введении 20 ед. АКТГ. Подсчет абсолютного количества эозинофилов велся по методике Дунгера в счетной камере с сеткой Горяева до и через 3 часа после введения АКТГ.

Для уточнения возрастных норм экскреции нейтральных 17-кетостероидов обследовано 47 здоровых детей в возрасте от 3 до 15 лет. Полученные данные экскреции оказались близкими к возрастным нормам, описанным в работе И. Н. Назарова и Л. Д. Бергельсон. Для контроля показателей пробы Торна обследовано 15 здоровых детей от 5 до 14 лет. Через 3 часа после введения 20 ед. АКТГ количество эозинофилов в периферической крови оказалось менее 50% от исходного уровня.

Всего под наблюдением находилось 38 мальчиков и 22 девочки с бронхиальной астмой в возрасте от 4 до 14 лет. Давность заболевания колебалась от 1 года до 9 лет. При исследовании концентрации калия в сыворотке крови и функции коры надпочечников в приступный период бронхиальной астмы у детей выявились понижение функции коры надпочечников и выраженный сдвиг содержания калия в сторону гиперкалиемии. Концентрация калия в сыворотке крови составляла у 12 детей 16—21 мг%, у 30 — 22—25 мг% и у 18 — 26—32 мг%. Функция коры надпочечников по показателям пробы Торна и экскреции нейтральных 17-кетостероидов была пониженной у 49 детей, и только у 11 по этим показателям она была нормальной.

При сопоставлении данных исследования функции коры надпочечников и концентрации калия в сыворотке крови выявилось, что гиперкалиемия наблюдалась при понижении функции коры надпочечников. Так, из 18 детей с содержанием калия в сыворотке крови в 26 мг% и выше (выраженная гиперкалиемия!) только у двух функция коры надпочечников по этим показателям была не нарушена.

Поскольку при лечении приступного периода бронхиальной астмы у одной группы детей применялись стероидные гормоны (основная группа), а другая группа не получала гормональных препаратов (сравнительная), мы сочли необходимым исследовать содержание калия в сыворотке крови и функцию коры надпочечников после лечения для выяснения действия вводимых стероидных гормонов. Исключение составила экскреция нейтральных 17-кетостероидов, которая у детей основной группы не изучалась ввиду того, что препараты типа кортизона — преднизона в организме преобразуются и выводятся в виде нейтральных 17-кетостероидов (Сандберг).

Гормональные препараты назначались курсами по 8—14 дней в постепенно убывающих дозах с первоначальной максимальной дозой из расчета: кортизон — 1—3 мг и преднизон — 0,5—1 мг на 1 кг веса ребенка.

Гормоны коры надпочечников нами применялись курсами по 8—14 дней и давали хороший непосредственный терапевтический эффект. У 29 детей из 41 леченного гормонами астматические явления в легких ликвидировались на первой неделе лечения, в то время как в сравнительной группе аналогичный результат был получен