

ВЫВОДЫ:

1. Несмотря на то, что в природе ревматизма остается еще много спорного и неустановленного, несомненно значение при этом страдании инфекционных очагов в организме больного. Особое место в этом смысле, как по частоте, так и по возможной специфической роли, занимают поражения миндалин.

2. Оперативное лечение хронического тонзиллита при ревматизме в большинстве случаев благоприятно отражается на дальнейшем течении болезни и способствует эффективности противорецидивных мероприятий.

3. «Пенициллиновый фон» при тонзиллэктомии уменьшает опасность послеоперационной вспышки ревматизма и делает возможным оперативное вмешательство, не дожидаясь полного затухания ревматического процесса при затяжном течении болезни.

4. Даже при больших анатомических изменениях в сердце (мерцательной аритмии и прогрессирующей недостаточности сердца) после тонзиллэктомии в ряде случаев удается получить стабилизацию аккомодации сердца и улучшение кровообращения.

5. Если операция не проведена до выявления ревматизма, то наиболее целесообразно оперативное вмешательство на ранних его этапах, например, после первых острых вспышек и, в крайнем случае, до образования глубоких патанатомических последствий процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белецкий В. К. Материалы 18 научной конференции Рязанского мединститута по проблеме «Патогенез ревматизма». Рязань, 1956.
2. Залесский Г. Д. Труды Новосибирского мединститута. «Вопросы ревматизма», т. XXVII.
3. Кубланова П. С. Клиническая медицина, 10 и 29, 1951.
4. Нестеров А. И. Клиническая медицина, 10, 1954.
5. Он же. Тер. арх., 6, 1952.
6. Он же. Клиническая медицина, 5, 1958.
7. Равич-Щерба В. А. Сб. «Ретроградный лимфоток эндоторакальной области». Воронеж, 1940.
8. Трутнев В. К. и Сахаров П. П. Клиническая медицина, 1, 1958.
9. Ясиновский М. А. Врачебное дело, 4, 1955.
10. Он же. Тер. арх., 5, 1955.
11. Hilleman M. R., Wernner I. H. Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 85, 1954.
12. Hilleman M. R., Wernner I. H., Dascomb H. E. a. Butler R. L. Amer. Journ. Public Health., 45, 1955.

Поступила 29 сентября 1958 г.

МАТЕРИАЛЫ ПО ПРИМЕНЕНИЮ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА И КОРТИЗОНА В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ¹

0,27 *Мачовас*
Канд. мед. наук А. З. ДАВЛЕТКИЛЬДЕЕВА

Из 1-й терапевтической клиники (зав.— проф. Л. М. Рахлин) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина

Применение в терапии ряда неэндокринных внутренних заболеваний гормональных препаратов гипофизарно-надпочечниковой системы является одним из достижений медицины последнего времени.

Круг заболеваний, при которых описывается положительный эффект от АКТГ и кортизона все время расширяется. Так, в 1953 г. появились сообщения о положительных результатах лечения АКТГ хронического нефрита и нефрозов (Торн с сотрудниками — цитировано по Шуберт), в 1954 г. Хейльмейер и ряд других авторов опубликовали материалы о

¹ Доложено на заседании Терапевтического общества 16 ноября 1957 г.

лечебном эффекте АКТГ и кортизона при тяжелых гепатитах и дистрофиях печени.

Накопился громадный опыт применения этих гормонов в терапии ревматизма и ревматоидных полиартритов, бронхиальной астмы, различных васкулитов и т. д.

В отечественной литературе положительный результат лечебного применения АКТГ и кортизона описали при ревматизме и неспецифическом инфекционном полиартрите А. И. Нестеров (1955), И. А. Кассирский (1956) и ряд других авторов.

Если раньше присутствие в организме очага вирулентной инфекции рассматривалось как противопоказание к применению АКТГ и кортизона, то в настоящее время вопрос этот подвергается пересмотру. К. Х. Кырге наблюдал хороший эффект от комбинации АКТГ и антибиотиков при лечении затяжного септического эндокардита. И. А. Кассирский является ярым сторонником этого метода. Т. Н. Оленева приводит много данных в пользу применения гормональной терапии вместе с противомикробными препаратами при некоторых формах туберкулеза (1957).

Однако, в вопросах выбора препарата, дозировки, контроля за их действием по ходу лечения в связи с широким влиянием их на глубокие процессы в организме необходимы сугубая осторожность и максимальная индивидуализация. Терапевтический эффект и побочное действие АКТГ и кортизона идут рядом. Приходится все время следить за тем, чтобы получить желаемое и избежать нежелательное и опасное в их действии.

Цель настоящего сообщения — поделиться небольшим опытом применения АКТГ и кортизона в нашей клинике за последние годы.

В нашей клинике АКТГ и кортизон были применены 60 больным. В это число входят 26 человек, страдавших ревматизмом (с острым ревматическим полиартритом — 9, с латентной формой ревматического эндокардита с клапанными поражениями сердца — 17), с хроническим неспецифическим инфекционным полиартритом — 13, бронхиальной астмой — 16, капилляротоксикозом — 2, склеродермией — 2, хроническим прогрессирующим фиброзным миозитом — 1. Адренокортикотропный гормон был применен у 42, кортизон у 18 больных. Среди них женщин было 36, мужчин 24. По возрасту больные распределялись следующим образом: от 16 до 30 лет — 27 человек, от 30 до 40 лет — 14, выше 40 лет — 19.

Помимо этих заболеваний неэндокринной природы, где применение АКТГ и кортизона является неспецифической патогенетической терапией, мы применили кортизон в комбинации с дезоксикортикостероном (ДОК) как заместительную терапию больному с кортиконадпочечниковой недостаточностью (болезнь Адисона).

Значительное улучшение или полную ремиссию заболевания мы наблюдали у 14 больных; улучшение — у 40, без перемен — у 3, смертельный исход наступил в трех случаях.

Существует, как известно, два метода дозировки АКТГ и кортизона при внутренних заболеваниях.

Первый, рекомендуемый больше при острых формах заболеваний, где показаны эти препараты, заключается в назначении начальных больших доз с постепенным снижением до поддерживающих в дальнейшем.

По второму методу лечения начинают с малых доз, увеличивая их до эффективных для данного больного.

Массивные начальные дозы нами были применены у 3 больных: у двух с тяжелым хроническим неспецифическим полиартритом, где мы

давали кортизон в дозах 250—300 мг в сутки с хорошим эффектом терапии и у одной больной со склеродермией, где был применен АКТГ. Надо сказать, что у этих больных и лечебный эффект и побочные явления были выражены весьма ярко: у одного — с тяжелым многолетним спондилоартритом вместе с разительным улучшением выросли большие отеки, появилась альбуминурия, пиодермия, заставившие нас прервать на время терапию.

У второй — с тяжелым хроническим инфекционным полиартритом и деформацией суставов и не менее блестящим эффектом терапии, по типу криза поднялось артериальное давление и появилась гликозурия. Это заставило нас сделать перерыв в лечении, а потом, когда побочные явления прошли, перейти на меньшие дозы.

В остальных случаях мы начинали с малых доз в 10—20 ед. АКТГ и 25—50 мг кортизона в сутки, постепенно повышая до таких доз, которые обеспечивали эффект с наименьшими побочными явлениями. При этом методе мы доводили в среднем суточную дозу АКТГ до 40—60 единиц, кортизона — до 150 мг в сутки.

На курс лечения больные получали АКТГ в среднем от 800 до 1170 ед., кортизон — от 175 до 3000 мг. Мы ни разу не встретились в этих случаях со столь значительными побочными явлениями, как выраженная альбуминурия, значительная гипергликемия или «луноподобное» лицо. Однако побочное действие в менее выраженной форме мы наблюдали не раз. Повышения артериального давления, сопровождающиеся головными болями, наблюдались у 9 человек при дозах АКТГ 30—40 ед. в сутки. Альбуминурия наблюдалась в 2 случаях, где был применен кортизон в количестве 150 мг в сутки. У 18 человек, получавших АКТГ в дозах 20—60 ед. в сутки, мы наблюдали задержку хлористого натрия. В этих случаях ограничение хлоридов в пище и назначение эуфиллина позволили продолжать лечение. Преходящая гликозурия наблюдалась у 3 больных.

Почти во всех случаях при суточных дозах АКТГ (20—40 ед.) или кортизона (25—50 мг) мы наблюдали появление уробилинурии. Лейкоцитоз в умеренной степени выступил у 13 больных. У одной, с упорно и длительно протекавшим хроническим неспецифическим полиартритом и очень ярким эффектом от АКТГ в дозах 30—60 единиц в сутки, на третьей неделе лечения выявилась инфильтративная вспышка туберкулеза легких. До начала лечения каких-либо признаков туберкулеза обнаружено не было. Только потом больная вспомнила, что в молодости у нее находили «катар верхушек».

Наиболее компактную группу в нашем опыте применения АКТГ и кортизона составили ревматики. Мы можем полностью подтвердить данные многочисленных авторов, что при острых полиартрических явлениях АКТГ и кортизон в соответствующих дозах быстрее всех других препаратов приводят к прекращению лихорадки, исчезновению болей в суставах и нормализации РОЭ.

Мы убедились вместе с тем, что первичное поражение сердца в этих случаях способно дать обратное развитие.

Г., 18 лет, за 3 недели до поступления заболел острым ревматическим полиартритом. Лечился салицилатами, но в недостаточных дозах. При поступлении были обнаружены тахикардия, увеличение границ сердца влево, систолический и короткий протодиастолический шум на верхушке и у места прикрепления IV ребра. Назначен был кортизон в дозе до 175 мг в сутки. Через 4 недели после начала лечения наблюдавшиеся нами изменения со стороны сердца полностью исчезли.

Конечно, подобный эффект не приходится ждать при возвратных ревматических эндомиокардитах. Кроме того, недостаточность сердца со склонностью к отекам, наблюдавшаяся часто у этих больных, за-

ставляет быть особенно осторожным с АКТГ и кортизоном. Но мы имели возможность убедиться, что даже при тяжелом поражении сердца с высокой степенью митрального стеноза с мерцательной аритмией добавление к обычной сердечной терапии АКТГ может благоприятно отразиться на течении процесса.

Примером может служить следующая больная.

П., врач, 44 лет. Давно страдает митральным стенозом с мерцанием предсердий. До поступления в клинику в течение нескольких лет отмечала субфебрильную температуру, одышку при малейшем движении. Два года тому назад произведена тонзиллэктомия. Помимо длительного лечения наперстянкой, получала последовательно аспирин, пирамидон, бутадиион с некоторым кратковременным эффектом, выражавшимся в уменьшении лихорадки и расширении аккомодации сердца. После применения АКТГ у больной наступила длительная ремиссия и аккомодация сердца расширилась весьма заметно. Больная чувствует себя работоспособной настолько, что стремится вернуться к медицинской работе.

Конечно, АКТГ не привел в данном случае к излечению ревматизма, рецидивы более чем вероятны, но лишь с помощью этого средства удалось добиться заметного улучшения.

Однако, эффект от применения АКТГ или кортизона возможен далеко не во всех подобных случаях.

Так, у юноши 17 лет, с возвратным ревматическим эндомиокардитом с поражением митрального, трехстворчатого, аортальных и пульмональных клапанов, высокой степенью митрального стеноза и тяжелой недостаточностью сердца, мы добавили к обычной терапии 20 *ед.* АКТГ в сутки. Это не вызвало какой-либо перемены в течении заболевания, и больной умер от недостаточности кровообращения из-за тяжелейших необратимых изменений сердца. Гормональная терапия не могла здесь предотвратить летальный исход.

Вторая больная, девушка, Г., 20 лет, поступила со вспышкой ревматизма с гиперпиретической лихорадкой, панкардитом, полисерозитом, тяжелой недостаточностью кровообращения. Наряду с аспирином и антибиотиками был назначен кортизон в дозе 25 *мг* в сутки. На секции был найден распространенный ревматический процесс с тяжелыми поражениями миокарда, но с относительно малыми изменениями клапанного аппарата. Мы думаем, что более смелое применение гормональной терапии, судя по секционным данным, могло бы сохранить жизнь больной.

В отношении результатов лечения гормональными препаратами хронического неспецифического полиартрита мы вполне согласны с А. И. Нестеровым и Л. И. Егоровой. К сожалению, так же, как и при ревматизме, АКТГ и кортизон отнюдь не избавляют от рецидивов. В ряде случаев приходилось повторять применение АКТГ и кортизона и повторно добиваться результата.

У нас создалось впечатление, что более длительные курсы до 3—4 недель, с постепенным снижением доз до поддерживающих, обеспечивают более стойкий эффект.

В этой группе больных применение кортизона в упорных случаях полиартрита оказывало более благоприятный эффект, чем АКТГ. Так, например, при лечении АКТГ 13 больных хроническим неспецифическим полиартритом, мы получили благоприятный эффект у 10. В 3 случаях лечение АКТГ не дало нужных результатов. После этого им был применен кортизон в дозах до 200—300 *мг* в сутки с блестящим эффектом.

Группа больных, страдающих тяжелыми приступами бронхиальной астмы, привлекает особое внимание. Мы могли убедиться, что выбор АКТГ или кортизона играет в этих случаях большую роль. Так, у 4 больных внутримышечное введение АКТГ в дозах до 40 единиц в сутки не давало эффекта, переход же на инъекции кортизона в дозе до 100 *мг* в сутки привел к хорошему результату. Длительность ремиссии была разнообразной, как это наблюдается и при любом другом методе лечения бронхиальной астмы.

Для выбора препарата, определения эффективной дозы и вместе с тем для прогноза лечения мы пользовались исследованием выделения в моче 17-кетостероидов. В 26 случаях, где эти исследования были проведены в динамике болезни, мы могли убедиться в том, что АКТГ показан и дает положительный эффект там, где под влиянием его применения нарастает количество 17-кетостероидов в суточной моче. Там же, где при применении АКТГ этого не наблюдается, надеяться на положительный эффект терапии нельзя. В этих случаях необходимо изменить дозу, либо перейти на кортизон, так как под влиянием АКТГ не наступает стимуляции коры надпочечников в нужном направлении. Если под влиянием АКТГ выделение 17-кетостероидов с мочой падает, это свидетельствует либо о глубоких нарушениях состояния надпочечников, либо о парадоксальном ответе на стимулятор.

Уменьшение выделения 17-кетостероидов под влиянием кортизона свидетельствует о подавлении функции коры надпочечников и непоказанности терапии кортизоном больному или о чрезмерности дозы.

Мы убедились в громадном значении этих сигналов в случае со смертельным исходом у больной бронхиальной астмой.

Медицинская сестра Л., 65 лет, 2 года тому назад заболела тяжелой экземой рук, протекавшей чрезвычайно упорно и не поддающейся никакой терапии. Вслед за этим у нее появились частые, тяжелые приступы бронхиальной астмы. В крови — эозинофилия до 12—15%. С мочой выделяется весьма малое количество 17-кетостероидов (3,3 мг). Применение АКТГ (до 40 единиц в сутки) положительного эффекта не дало и не отразилось на выделении 17-кетостероидов. Тяжелые приступы бронхиальной астмы продолжались. Назначен кортизон в дозе 25 мг в сутки, а затем 50 мг. Через 2 часа после введения 50 мг кортизона больная умерла при картине «церебральной смерти». На секции обнаружены церебральный и коронарный атеросклероз и умеренная эмфизема легких. Мы думаем, что смертельный исход был связан с кортизоном. Подобный случай смерти после введения АКТГ описан в отечественной литературе Е. Е. Гогиным.

Исследование выделения 17-кетостероидов в моче не применимо в практических условиях и не является, кроме того, полноценным для суждения о функциональном состоянии надпочечников.

Наш материал показывает, что исследование содержания эозинофилов в крови под влиянием АКТГ и кортизона помогает ориентироваться в реакции надпочечников. С этой целью может быть произведен подсчет эозинофилов в крови (проба Торна) в абсолютных количествах до введения кортизона или АКТГ и на протяжении 4 часов после введения. Положительный терапевтический эффект можно ждать в тех случаях, когда под влиянием АКТГ и кортизона количество эозинофилов в периферической крови падает не ниже, чем на 50%.

ВЫВОДЫ:

1. Применение АКТГ и кортизона в клинике внутренних болезней находит себе широкое поле, и круг заболеваний, где оно показано, не может еще считаться точно определенным.

2. Выбор препарата и дозы при соответствующих показаниях весьма индивидуален. Необходимо руководствоваться в каждом отдельном случае, помимо общих клинических данных, ориентировочными пробами: кривая содержания эозинофилов в периферической крови или выделение стероидных фракций.

3. Падение выделения 17-кетостероидов в моче при лечении адренокортикотропным гормоном является грозным симптомом. Нарастание выделения 17-кетостероидов под влиянием АКТГ служит показателем положительной реакции больного и сочетается, как правило, с хорошим терапевтическим эффектом.

4. В процессе терапии АКТГ и кортизоном во избежание осложнений необходимо следить за диурезом, выведением хлористого натрия, пробой Макклюр — Олдрича, появлением в моче белка и сахара и за артериальным давлением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астапенко М. Г. Терапевтический архив, 1954, 4.
2. Атабек А. А. Клиническая медицина, 1954, 10.
3. Беленький М. С. и Рыбчинская Е. М. Терапевтический архив, 1957, 6.
4. Вайсбейн С. Г. Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Медгиз, 1957.
5. Валимухаметова Д. А. Казанский медицинский журнал, 1957, 1.
6. Гогин Е. Е. Клиническая медицина, 1956, 1.
7. Егорова Л. И. Клиническая медицина, 1954, 6.
8. Егорова Л. И. и Петрова Е. Н. Клиническая медицина, 1957, 1.
9. Зайцев В. Ф. Советская медицина, 1956, 11.
10. Кассирский И. А. Лекции о ревматизме. Медгиз, 1956.
11. Коган Б. Б. Терапевтический архив, 1956, 8.
12. Коган Б. Б. и Данильяк И. Г. Клиническая медицина, 1957, 2.
13. Милославский Я. М. и Виноградский А. Б. Терапевтический архив, 1954, 4.
14. Нестеров А. И. Советская медицина, 1955, 12.
15. Оленева Т. Н. Клиническая медицина, 1957, 12.
16. Орлова А. Н. Сборник «Вопросы патогенеза, клиники и лечения ревматизма». Медгиз, 1956.
17. Раскин А. М. Клиническая медицина, 1954, 6.
18. Сигидин Я. А. Терапевтический архив, 1954, 4.
19. Heilmeyer L. Münch. Med. Wschr., 1954, 17.
20. Schubert H. Nephrosen implant. ACTH. Leipzig, 1955.

Поступила 16 апреля 1958 г.

ПЕРОРАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА СУЛЬФАНИЛАМИДНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ¹

Илл. 1-28 / Асс. М. Г. ДЕНИСОВА

Из 1 кафедры терапии (зав. — проф. Л. М. Рахлин) Казанского института усовершенствования врачей имени В. И. Ленина

Открытие гипогликемизирующего действия сульфаниламидных препаратов и синтез наиболее эффективных в этом отношении средств сделали возможным замену инъекций инсулина пероральной терапией в ряде случаев сахарного диабета.

В настоящее время различные фармацевтические фирмы выпускают ряд таких препаратов под различными названиями. Мы имели возможность получить и испытать 3 из них: надизан, инвенол и растинон. Первые два, наряду с сахаропонижающим эффектом, сохраняют в известной степени бактериостатическое действие, свойственное сульфаниламидным препаратам; третий — растинон, вследствие замены амидной группы (NH_2) метильной (CH_3), от бактериостатического действия почти свободен.

Механизм гипогликемизирующего действия этих препаратов остается еще спорным.

Высказывается предположение, что действие сульфаниламидных препаратов на содержание сахара в крови может быть связано с подавлением протеолитических ферментативных процессов в печени (и в тканях), разрушающих избыток инсулина и усиленных при диабете («инсулиновая», а не «панкреатическая» недостаточность, по Брокан и Мирскому).

К подобному представлению о механизме действия сульфанил-

¹ Доложено на заседании Терапевтического общества 22 января 1958 г.