

И. Т. МИАНСАРЯН

## КОРТИКОСТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Эмпирическим основанием для лечения злокачественных пролиферативных заболеваний лимфатической ткани кортикостероидами послужили наблюдения Селье, показавшие, что выделяющиеся во время стресса гормоны надпочечников вызывают инволюцию нормальной лимфатической ткани.

Несколько позже влияние кортикостероидов на нормальную лимфатическую ткань было подробно изучено в лаборатории Догерти [9]. Авторам удалось показать, что однократное введение АКТГ или некоторых препаратов коры надпочечника вызывает значительные гистологические изменения в лимфоидных структурах, характеризующиеся отеком, пикнозом средних и малых лимфоцитов, прекращением митозов и уменьшением количества лимфоцитов в узлах, причем эти изменения носят обратимый характер и уже через 6—9 ч. количество митозов вновь увеличивается, начинается созревание лимфоцитов и полностью восстанавливается нормальная структура ткани. Указанным изменениям в лимфатических узлах соответствуют изменения в периферической крови, выражающиеся в уменьшении абсолютного числа лимфоцитов и увеличении числа полиморфноядерных клеток. Картина крови нормализуется через 24 ч. Длительное повторное применение стероидов коры надпочечников приводит к атрофии лимфатической ткани и стабильной лимфопении.

Эти экспериментальные данные были многократно подтверждены другими авторами в опытах на различных видах животных как нормальных, так и адреналэктомированных. Опыты на адреналэктомированных животных показали, что действие АКТГ опосредуется именно надпочечниками.

Неудивительно, что описанные изменения в лимфоидной ткани послужили основанием для применения кортикостероидов в клинике при лечении лимфопролиферативных заболеваний и прежде всего хронического лимфолейкоза.

О благоприятных результатах лечения 8 больных хроническим лимфолейкозом сообщалось в литературе [12]. Было отмечено, что под влиянием кортикостероидных гормонов у этих больных уменьшались размеры селезенки и лимфатических узлов, повышались гемоглобин и число ретикулоцитов.

Позже многие авторы описали хороший эффект кортикостероидов при осложненном гемолитической анемией течении хронического лимфолейкоза, а также в случаях резистентности заболевания ко всем другим видам лечения, в частности к цитостатической и рентгенотерапии. Так, например, ряд авторов [10] отметил, что более чем у половины из 20 наблюдавшихся ими больных, не поддававшихся лечению цитостатиками и рентгенотерапии, кортикостероиды вызвали значительное клиническое улучшение и повышение гемоглобина. Бруннер [6] приводит данные клинического наблюдения над 23 больными хроническим лимфолейкозом в далеко зашедшей стадии заболевания, которые получали кортикостероиды от 3 недель до 44 мес., и приходит к выводу, что стероидная терапия является средством выбора и вызывает значительное улучшение как общего состояния больного, так и гематологических показателей, в частности картины красной крови.

К таким же выводам приходят и многие отечественные и зарубежные авторы [1—5, 7, 14, 15].

Однако наряду с описанными положительными результатами кортикостероидной терапии в литературе имеются указания на безуспешность или малую эффективность ее у ряда больных.

Эти разногласия побудили нас попытаться предварительно обобщить результаты стероидной терапии у 40 больных хроническим лимфолейкозом, находившихся под нашим наблюдением и получавших кортикостероиды (в основном преднизолон) на фоне общеукрепляющего лечения, витаминотерапии и иногда гемотрансфузий. Ни в одном из приводимых случаев необходимости в применении цитостатиков или рентгенотерапии не было.

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

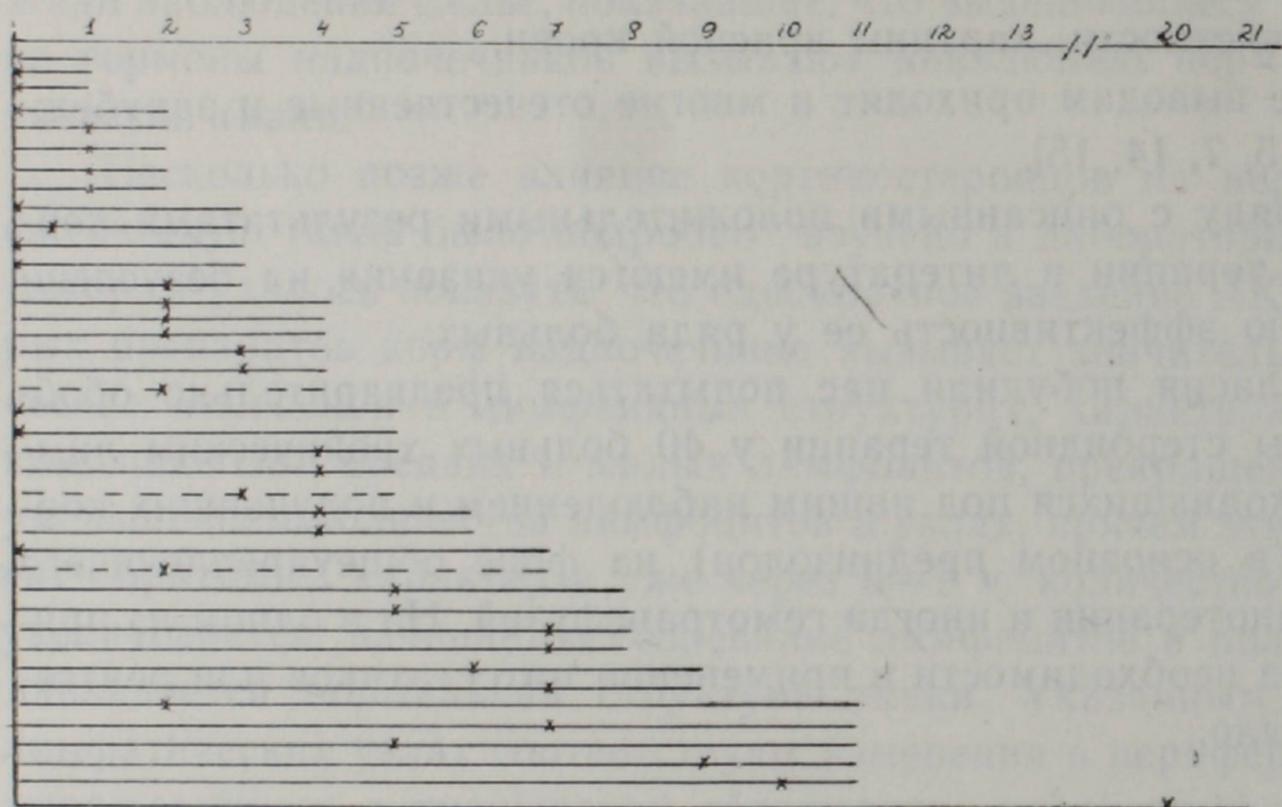
П о л	В о з р а с т б о л ь н ы х				
	31—40	41—50	51—60	61—70	свыше 70
мужчины	2	6	17	3	1
женщины	—	3	3	4	1

Распределение больных по полу и возрасту видно из приводимой таблицы (табл. 1). Алейкемический вариант лимфолейкоза был у 6 больных, сублейкемический—у 14, лейкемический—у 20. По давности заболевания больные распределялись следующим образом: до 2 лет—8 больных, до 5—16, до 10—10, более 10—5, 1—более 20 лет. По длительности проводившейся кортикостероидной терапии: 16 больных получали стероиды в течение до 1 года, 15—до 3 лет, 6—до 5, 2—до 7, 1 больной—в течение 9 лет. Давность заболевания и длительность стероидной терапии отражены на рис. 1.

Как известно, хронический лимфолейкоз в 50% протекает относительно доброкачественно с почти полной соматической компенсацией и

сохранностью работоспособности в течении многих лет благодаря развитию в больном организме различных компенсаторных механизмов. В подобных случаях, безусловно, противопоказано назначение активной терапии, как гормональной, так и, тем более, цитостатической, ибо применение кортикостероидов приводит к неизбежному привыканию организма к ним и более или менее раннему развитию тех или иных осложнений стероидной терапии, а назначение цитостатиков всегда чревато опасностью амбивалентного действия химиопрепаратов и рентгеновых лучей.

В отношении подобных больных мы всегда придерживаемся тактики консервативного лечения (общеукрепляющие средства, витаминотерапия, правильный режим труда и быта, максимальное пребывание на свежем воздухе).



Условные обозначения:

- больные, умершие в периоде наблюдения
- больные, находящиеся под наблюдением до настоящего времени
- начало стероидной терапии

Рис. 1. Давность заболевания и длительность кортикостероидной терапии.

Патогенетическим обоснованием к применению именно кортикостероидных гормонов служат общеизвестные механизмы их действия: лимфостатический и лимфолитический эффект, приводящий к инволюции лимфоидной ткани и уменьшению количества лимфоцитов в периферической крови; стимуляция эритро-, нейтро- и тромбоцитопоэза; подавление иммунных и аутоиммунных реакций.

Поэтому для активной гормональной терапии необходимы, по нашему мнению, определенные клинко-гематологические показания, к которым прежде всего относится резкое увеличение лимфатических узлов и селезенки при одновременном прогрессирующем ухудшении общего состояния больного (нарастающая слабость и потливость, понижение работоспособности, похудание). Кроме того, безусловным показанием является аутоиммунная гемолитическая анемия, одно из опаснейших

осложнений в течении хронического лимфолейкоза, при котором стероиды нередко оказываются поразительно эффективными, тогда как в до-стероидную эру гемолитический криз приводил к гибели больного почти в 100% случаев.

Высокий лейкоцитоз без лимфоаденопатии и спленомегалии не всегда может служить показанием к применению кортикостероидов, ибо хорошо известно, что некоторые больные, несмотря на значительный гиперлейкоцитоз, сохраняют хорошую соматическую и гематологическую (в смысле показателей красной крови) компенсацию, а изолированное применение гормонов коры надпочечников существенно не изменяет количества лейкоцитов в периферической крови.

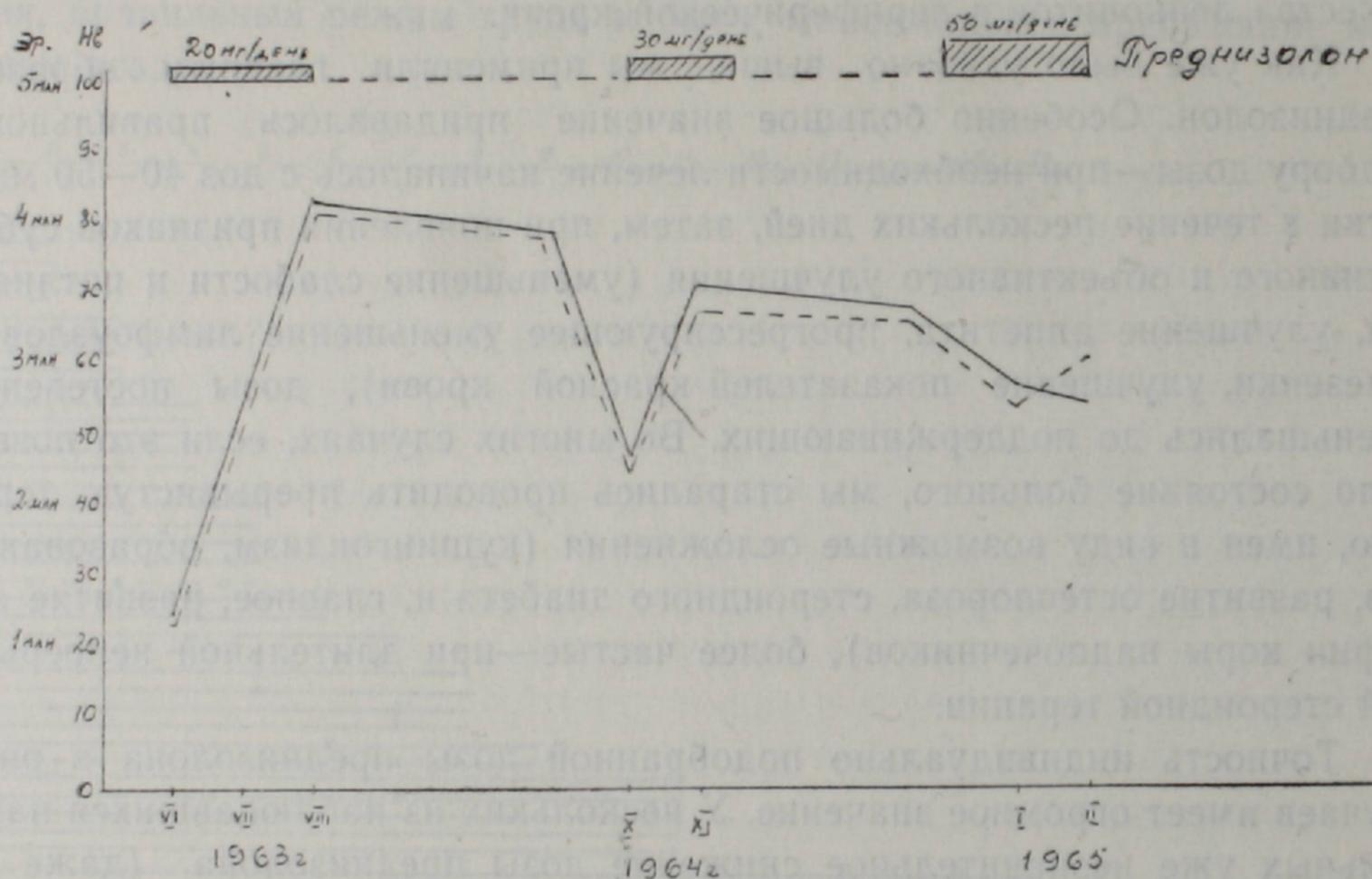
Как уже было указано выше, мы применяли главным образом преднизолон. Особенно большое значение придавалось правильному подбору дозы—при необходимости лечение начиналось с доз 40—50 мг в сутки в течение нескольких дней, затем, при появлении признаков субъективного и объективного улучшения (уменьшение слабости и потливости, улучшение аппетита, прогрессирующее уменьшение лимфоузлов и селезенки, улучшение показателей красной крови), дозы постепенно уменьшались до поддерживающих. Во многих случаях, если это позволяло состояние больного, мы старались проводить прерывистую терапию, имея в виду возможные осложнения (кушингоидизм, образование язв, развитие остеопороза, стероидного диабета и, главное, развитие атрофии коры надпочечников), более частые—при длительной непрерывной стероидной терапии.

Точность индивидуально подобранной дозы преднизолона в ряде случаев имеет огромное значение. У нескольких из наблюдавшихся нами больных уже незначительное снижение дозы преднизолона (даже на 5 мг) приводило снова к увеличению периферических лимфоузлов и повышению температуры.

Больная Б., 62 года. При обследовании в стационаре по поводу правосторонней пневмонии диагностирован хронический алейкемический лимфолейкоз. Субфебрилитет не поддавался действию никаких препаратов (антибиотики, сульфамиды). Лишь введение преднизолона в дозе 20 мг сразу нормализовало температуру. В дальнейшем неоднократные попытки снизить дозу стероидов тотчас же ухудшали общее состояние больной, вызывая резкую слабость, проливные поты, повышение температуры до фебрильных цифр. Только очень постепенным снижением дозы преднизолона (по 2,5 мг в течение нескольких дней) удавалось не только уменьшать количество принимаемого преднизолона, но и периодически его полностью отменять.

Практически у всех больных уже через несколько дней от начала применения кортикостероидов отмечалось значительное улучшение общего состояния, выражавшееся в исчезновении слабости и быстрой утомляемости, уменьшении потливости, улучшении аппетита и повышении веса. В то же время отмечалась тенденция к обратному развитию увеличенных у большинства больных периферических лимфоузлов и селезенки с одновременным некоторым повышением общего числа лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови, что дало основание ряду авторов высказать предположение, что под влиянием кортикостероидов имеет

место увеличенное вымывание лимфоцитов в периферическую кровь из гиперплазированных лимфоузлов [6, 11]. Это тем более вероятно, что через 1—1,5 мес. от начала лечения стероидами наряду с уменьшением лимфоузлов лейкоцитоз и лимфоцитоз обычно снижаются до первоначального уровня, а в некоторых случаях и ниже. Особенно значительно улучшение показателей красной крови, в частности, в тех случаях, где до начала стероидной терапии имела место выраженная анемия (как аутоиммунная гемолитическая, так и негемолитическая, обусловленная тотальной лимфоидной метаплазией костного мозга или геморрагиями).



Условные обозначения:

— гемоглобин (в единицах)

--- количество эритроцитов (в млн)

Рис. 2. Динамика показателей красной крови больной С. (аутоиммунная гемолитическая анемия).

Для иллюстрации нам бы хотелось привести истории болезни двух больных хроническим лимфолейкозом, где в одном случае анемия была связана с повторными аутоиммунными гемолитическими кризами, а в другом—с обильными кровотечениями и лимфоидной метаплазией костного мозга.

Больная С., 50 лет. Хронический лимфолейкоз был диагностирован в 1958 г. и до 1962 г. протекал доброкачественно без применения каких-либо гормональных или цитостатических средств. С лета 1962 г. состояние больной стало ухудшаться, усилилась слабость, потливость, снизилась работоспособность. Одновременно стала нарастать анемия, и ко времени поступления в клинику (июнь 1963 г.) гемоглобин составлял 24 единицы, эритроцитов было 1370000, лейкоцитов—54000. Реакция Кумбса была положительной (прямая+++ , непрямая—сомнительная). Проведенное в течение двух месяцев лечение преднизолоном (по 20 мг в день), гемотрансфузиями, гемостимулином

и витаминами значительно улучшило состояние больной. Гемоглобин повысился до 82 единиц, число эритроцитов—до 4000000, лейкоцитоз снизился до 17000. Реакция Кумбса стала слабо положительной. Больная в удовлетворительном состоянии была выписана домой. Через год состояние больной резко ухудшилось—повысилась температура, появились боли в пояснице, увеличилась селезенка, снова резкая анемия (гемоглобин—46 единиц, эритроциты—2260000, лейкоциты—14600). Повторным курсом преднизолона (по 30 мг в день в течение месяца) с одновременными повторными переливаниями крови удалось вновь добиться гематологической и соматической компенсации больной. В январе 1965 г. у больной был повторный аутоиммунный гемолитический криз, из которого она была выведена применением больших доз преднизолона (по 50 мг в день).

Этот пример наглядно демонстрирует огромную роль кортикостероидной терапии при таком опаснейшем осложнении хронического лимфолейкоза, как аутоиммунная гемолитическая анемия. Здесь же нужно отметить, что обычно для выведения больного из состояния аутоиммунного гемолитического криза требуются большие дозы кортикостероидов, хотя в данном случае нам удалось на первых этапах обойтись относительно малыми дозами преднизолона.

Больной М., 59 лет. Хронический лимфолейкоз начался под маской гриппа в 1962 г. Уже в первых анализах крови был выявлен лейкоцитоз до 80000 с лимфоцитозом до 90%. Одновременно отмечалась генерализованная лимфоаденопатия, увеличение печени и селезенки. Прерывистый курс преднизолонотерапии (по 15—20 мг в день с постепенным снижением дозы вплоть до полной отмены) в сочетании с гемостимулином и витаминами сохранял не только компенсацию, но и работоспособность больного. С декабря 1964 г. состояние больного ухудшилось, стали отмечаться частые носовые кровотечения. При госпитализации больного в клинику (июнь 1965 г.) обращали на себя внимание бледность кожных покровов, геморрагические проявления на коже в виде «синяков», генерализованная лимфоаденопатия (лимфоузлы были увеличены до размеров сливы), значительно увеличенные печень (+7 см) и селезенка (+11 см). В крови гемоглобин составлял 36 единиц, эритроцитов было 1280000, лейкоцитов—160000, лимфоцитов—92%, тромбоцитов—3840, РОЭ—45 мм в час. Реакция Кумбса, как прямая, так и непрямая, была отрицательна. Преднизолонотерапия (по 40 мг в день) в сочетании с гемотрансфузиями, гемостимулином и витаминами улучшила состояние больного. Гемоглобин повысился до 70 единиц, эритроциты до 3690000, тромбоциты до 147600. Больной был выписан на дальнейшее амбулаторное лечение преднизолоном, однако через два месяца состояние его вновь ухудшилось, резко выросла слабость, участились носовые кровотечения, увеличились лимфатические узлы и селезенка. Гемоглобин снизился до 40 единиц, эритроциты до 1690000, тромбоциты—до 11860; лейкоцитов было 51200 с лимфоцитозом в 96,5%. В стернальном пунктате—тотальная метаплазия лимфоидными элементами. Преднизолон в возрастающей дозировке (20—40 мг в день) и гемотрансфузии вначале несколько улучшили состояние больного—уменьшились лимфоузлы, печень и селезенка, улучшились показатели красной крови (гемоглобин—65 единиц, эритроцитов—3400000), но сохранялся геморрагический синдром. Позже появился асцит, обусловленный, по-видимому, лейкемической инфильтрацией печени со сдавлением воротной вены, выросли отеки на ногах, и больной скончался при явлениях прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности.

Данный случай показывает, что кортикостероидная терапия может несколько улучшить показатели красной крови у больных хроническим лимфолейкозом даже в терминальной стадии заболевания.

Преднизолон положительно влияет и на тромбоцитопоз, о чем свидетельствует не только вышеописанный больной М., но и ряд других наших больных.

Таким образом, мы считаем, что кортикостероидная терапия является средством выбора при лечении хронического лимфолейкоза в период развития соматической декомпенсации, значительной лимфоаденопатии и гепатоспленомегалии и особенно в анемической стадии и при алейкемических состояниях, когда назначение цитостатических средств и рентгенотерапии нецелесообразно и даже противопоказано. Применение кортикостероидов в строго индивидуализированных лечебных, а затем в поддерживающих дозах часто дает возможность на несколько лет относительно стабилизировать течение заболевания и отодвигает сроки цитостатической терапии. С другой стороны, при комбинированном лечении благодаря кортикостероидам удается уменьшать применяемую дозу цитостатиков и тем самым нередко избежать амбивалентного действия последних [3—5].

В заключение нам бы хотелось коротко остановиться на осложнениях стероидной терапии. Наиболее частым, но в общем безопасным следствием длительного применения кортикостероидов является кушингоидизм, полностью исчезающий после отмены гормонов. Мы не наблюдали выраженных проявлений кушингоидизма ни у одного из наших больных, возможно, благодаря тому, что большинство из них получало прерывистую курсовую стероидную терапию.

Явления остеопороза наблюдались у двух наших больных (у одного они сопровождались множественными переломами ребер), в связи с чем мы считали в ряде случаев необходимым одновременно с кортикостероидами назначать и метиландростендиол.

У двух больных развился стероидный диабет, который контролировался диетой, соответствующей дозой инсулина и некоторым снижением дозы преднизолона.

У одной нашей больной длительное непрерывное применение кортикостероидов (обусловленное особенностями клинического течения) привело к образованию стероидной язвы желудка с перфорацией, потребовавшей оперативного вмешательства. Развившийся перитонит и послеоперационный свищ привели к трансформации состояния больной (аутобиологический эффект по И. А. Кассирскому), уже около года больная находится в удовлетворительном состоянии (как в соматическом, так и в гематологическом плане), не получая никакой, ни гормональной, ни цитостатической, терапии.

Указанные осложнения стероидной терапии обычно наступают не ранее, чем через 1—3 года, и их, безусловно, необходимо тщательно контролировать. Однако нередко приходится идти на риск тех или иных возможных осложнений, которые никоим образом не могут умалить той оптимистической перспективы, которую открыли в лечении хронического лимфолейкоза кортикостероиды, позволяющие стабилизировать (нередко на долгие годы) терапевтический эффект благодаря применению ма-

лых доз преднизолона, иногда в сочетании с поддерживающими дозами таких цитостатических средств, как, например, лейкеран.

Институт терапии  
АМН СССР

Поступило 10/IX 1966 г.

Ի. Տ. ՄԻԱՆՍԱՐՅԱՆ

ԿՈՐՏԻԿՈՍՏԵՐՈՒԴ ՀՈՐՄՈՆՆԵՐԻ ԴԵՐԸ ԽՐՈՆԻԿԱԿԱՆ ԼԻՄՖՈԼԵՅԿՈԶԻ  
ԲՈՒԺՄԱՆ ԸՆԹԱՅՔՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Հոդվածում տրված է լիմֆոպրոլիֆերատիվ հիվանդությունների կորտիկոստերոիդ բուժման պաթոգենետիկ հիմնավորումը: Կլինիկական հետազոտության տվյալներ են բերված խրոնիկ լիմֆոլեյկոզով տառապող 40 հիվանդների վերաբերյալ, որոնք ստացել են կորտիկոստերոիդ հորմոններ, գլխավորապես՝ պրեդնիզոն:

Եզրակացվում է, որ լիմֆոլեյկոզի զարգացման որոշակի շրջաններում (լիմֆատիկ հանգույցների և փայծաղի զգալի հիպերպլազիայի դեպքում, ինչպես ալեյկեմիկ, այնպես էլ լեյկոզի լեյկեմիկ տարբերակի առկայությամբ, երբ ցիտոստատիկների կիրառումը վաղաժամ է) կորտիկոստերոիդները փաստորեն մի քանի տարով երկարացնում են շատ հիվանդների կյանքը: Կորտիկոստերոիդները, անկասկած, էֆեկտիվ են խրոնիկ լիմֆոլեյկոզի ընթացքը բարդացնող աուտոիմուն հեմոլիտիկ կրիզի ժամանակ:

Կորտիկոստերոիդների և ցիտոստատիկ միջոցների համատեղ օգտագործումը հնարավորություն է ընձեռում պակասեցնել վերջիններիս դոզան և դրանով թուլացնել նրանց ամբիվալենտ ազդեցությունը:

Հոդվածում նշված են կորտիկոստերոիդ երկարատև թերապիայի հնարավոր բարդությունները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Алмазов В. А. и Рябов С. И. Советская медицина, 1960, 4, 30.
2. Бейер В. А. и Шурыгин Д. Я. В кн.: Применение стероидных гормонов в клинике внутренних болезней. М., 1962.
3. Кассирский И. А. и Алексеев Г. А. Клиническая гематология. М., 1962.
4. Кассирский И. А. и Милевская Ю. Л. Терапевтический архив, 1964, 34, 1, стр. 3.
5. Кассирский И. А. и Петрова Л. М. Вестник АМН СССР, 1959, 14, 5, стр. 10.
6. Brunner et al. Dtsch. Med. Wschr., 1963, 88, 22, 1128.
7. Di-Guglielmo et al. Haematol., 1961, 46, 309.
8. Dougherty T. F. Physiol. Rew., 1952, 32, 4, 379.
9. Dougherty T. F. and White A. Science, 1943, 98, 367.
10. Freymann J. G. et al. Brit. J. Haematol., 1960, 6, 3, 303.
11. Kyle R. A. et al. Ann. Int. Med., 1962, 57, 5, 717.
12. Rearson O. H. et al. Cancer, 1949, 2, 943.
13. Santisteban G. A. Endocrinology, 1954, 54, 130.
14. Shaw et al. Blood, 1961, 17, 182.
15. Stacher A. et al. Med. Welt, 1962, 22, 1263.