

ИСТОРИЧЕСКИЕ ФАКТЫ

К 50-летию доклада Е.М.Тареева

"Лекарственная болезнь - аналог сывороточной болезни"

В. М. Остапенко

Смоленская Государственная медицинская академия

С именем Е.М. Тареева, выдающегося клинициста, ученого-энциклопедиста, в отечественной медицине связано очень многое. Болезни почек и проблемы гепатологии, гипертоническая болезнь и системные заболевания соединительной ткани - разделы внутренней медицины, становление и развитие которых в нашей стране невозможно представить без работ Е.М. Тареева и его клинической школы. Среди множества разнообразных направлений, разрабатывавшихся школой Е.М. Тареева, особое место занимает проблема лекарственной болезни, и сегодня, спустя 50 лет после первого публичного выступления Е.М. Тареева по этой теме, многие вопросы лекарственной патологии далеки от разрешения. Интерес к этой проблеме не только не уменьшился, но возрос и получил развитие в рамках нового направления клинической медицины - иммунологии.

Достижения фармацевтической химии и фармацевтической промышленности позволили значительно расширить арсенал новых фармакологических средств. Новые мощные препараты наряду с основными фармакологическими свойствами нередко обладают побочными эффектами, которые не составляют сути их фармакодинамики и заранее не могут быть предусмотрены. До сих пор не существует общепризнанной классификации побочных действий лекарственных средств. Несмотря на широкий разброс мнений по этой проблеме, большинство авторов считают, что основную группу побочных эффектов в последние годы составляют истинные аллергические реакции. По мнению Института дерматологии и венерологии АМН Украины, много лет изучающему побочные реакции лекарств в клинике и эксперименте "занимая по удельному весу второе место среди других аллергозов, лекарственная болезнь ведет к значительной потере дней трудоспособности, нередко к смертельным исходам, что указывает на ее важное социальное значение. Несмотря на то, что эта патология, по данным ВОЗ, регистрируется у 10-15% населения мира и у 20% практически здоровых лиц в виде скрыто протекающей повышенной чувствительности к медикаментам, истинная распространенность лекарственной болезни до сих пор неизвестна" [5, с. 115].

Учитывая актуальность и социальную значимость проблемы, несомненный интерес представляет изучение истоков развития учения о лекарственной болезни, приоритет в котором в нашей стране принадлежит Е.М. Тарееву. Несмотря на то, что сам термин "лекарственная болезнь" впервые использовал не Е.М. Тареев, а Е.А. Аркин (1901 г), смысловую определенность и распространение в отечественной медицинской литературе этот термин получил в основном благодаря работам Е. М. Тареева. Статья Е.А. Аркина "К учению о лекарственных сыпях. Случай разлитого дерматита, вызванного втиранием ртути. (Лекарственная скарлатина Behrend'a)" [2] была "открыта" Е.М. Тареевым и всегда им цитировалась. Благодаря Е.М. Тарееву, большинство авторов связывают начало развития учения о лекарственной болезни с Е.А. Аркиным. Обсуждая собственное наблюдение лекарственной сыпи, Е.А. Аркин справедливо указывает на то, что описание различных поражений кожи, обязанных своим происхождением употреблению лекарств, можно найти уже в конце XVIII века, а Behrend впервые научно подразделил лекарственные сыпи и первым обратил внимание на важность данно-

го раздела дерматологии. В своем исследовании Е.А. Аркин ставит проблемные вопросы: "Принято говорить о лекарственных сыпях. Но всегда ли это название соответствует наблюдаемой при этом картине? Не правильнее ли было бы говорить о лекарственных поражениях или, как это ни парадоксально, о лекарственной болезни" [2, с. 885]. В заключении Е.А. Аркин делает очень важное замечание: "... то, что описывается под названием лекарственных сыпей, представляет собой сложный, иногда опасный для жизни, болезненный процесс - лекарственную болезнь, в которой сыпь нередко в большей степени поражает врача, чем беспокоит больного, так как в общей картине болезни она часто играет такую же второстепенную роль, как и сыпь при брюшном или сыпном тифе" [2, с.887]. Справедливости ради необходимо отметить, что, несмотря на оригинальность и новизну взглядов Е.А. Аркина, как таковое учение о лекарственной болезни им не было сформировано. Была высказана лишь догадка, которую в дальнейшем "услышал" и проанализировал Е.М. Тареев и которая послужила одним из кирпичиков для создания учения о лекарственной болезни. Спустя более полувека после публикации Е.А. Аркина отечественные и зарубежные ученые начали широко изучать побочные действия лекарств. Это было связано, в первую очередь, с внедрением в медицинскую практику множества высокоактивных препаратов и естественным при этом ростом побочных реакций, наблюдаемых в клинике.

Впервые с докладом о лекарственной болезни, названном "Лекарственная болезнь - аналог сывороточной болезни" и вызвавшим бурную дискуссию и отклик среди присутствовавших, Е.М. Тареев публично выступил на заседании Московского терапевтического общества 27 ноября 1954 г.

В своем выступлении Е. М. Тареев дал понятие лекарственной болезни, которая, по его мнению, объединила "... те неспецифические синдромы, отдельные проявления которых давно известны медицине под названием идиосинкразии, или индивидуальной сверхчувствительности к тем или другим лекарственным раздражителям" [7, с. 3]. В данном определении Е.М. Тареев находил общие черты лекарственной болезни с сывороточной болезнью, астмой и некоторыми другими заболеваниями. Сывороточная болезнь, описываемая с 1891 г, была хорошо определена и изучена, что позволило Е.М. Тарееву провести ее аналогию с лекарственной болезнью. Конечно, и патология, связанная с действием лекарств, была известна до работ Е.М. Тареева. Еще И.Е. Дядьковский писал о вредности лекарств из-за идиосинкразии организма. О непереносимости хинина стали сообщать с 1822 г сразу после открытия этого алкалоида. С. Чудновский (клиника Боткина) описал больного после приема хинина с лихорадкой и сыпью. Я.Я. Стольников у больного малярией после подкожной инъекции солянокислого хинина наблюдал острую гемоглобинурийную лихорадку, протекавшую с другими как бы инфекционными признаками. Причину этой лихорадки Я.Я. Стольников обосновано видел именно в хинине, а не в малярии.

Однако именно Е. М. Тареев систематизировал знания по проблеме лекарственной патологии, придал ей нозологическую самостоятельность, выделил клинические варианты. По мнению Е. М. Тареева лекарственная болезнь может возникнуть на 7-8 день после приема лекарства в виде циклической лихорадки с сыпью, поражением суставов и лимфатических узлов. Второй вариант лекарственной болезни - это синдром преимуществен-

ного и нередко затяжного поражения одного органа - лекарственный нефрит, гепатит, миокардит. Третий - та же клиническая картина болезни, но быстро прогрессирующая в тяжелое состояние типа сепсиса или «коллагеноза». И, наконец, лекарственная болезнь может протекать в виде раннего синдрома тяжелого и даже смертельного анафилактического шока (этот вариант лекарственной болезни, начиная с 1946 г, стал описываться при лечении пенициллинами).

Что же послужило основанием для выделения Е.М. Тареевым новой самостоятельной болезни - лекарственной? Во-первых, это неспецифичность реакций при лекарственной патологии. Е.М. писал: "Проявления лекарственной болезни при всем их разнообразии, в общем, укладываются в определенные стандартные синдромы, повторяющиеся при воздействии любых лекарств без явной зависимости от фармако-токсикологических специфических свойств их" [7, с. 8]. Важным считает Е. М. Тареев и то, что: "В своем клиническом оформлении лекарственная болезнь отражает больше индивидуальные свойства больного с его личным анамнезом, чем физико-химические и биологические свойства раздражителя" [7, с. 8].

Почему так важно, по мнению Е. М. Тареева, признать за лекарством возможность вызывать болезнь? "Когда врач убеждается, что в основе отдельных, казалось бы, "эссенциальных" заболеваний - агранулоцитоза, острой гемолитической анемии и т.д. - лежит сложно опосредованное влияние фактора окружающей среды (лекарства), ему легче аналогично оценивать и другие влияния (пищевые факторы, метеорологические, травматические) и подойти к строго научному анализу неспецифического компонента в этиологии и таких заболеваний, как *erythema nodosum*, рассеянная волчанка, ревматоидная болезнь, геморрагический васкулит" [7, с. 8-9].

Именно положение о возможной патогенности лекарства вплоть до развития под их влиянием коллагенового заболевания, высказанное впервые Е.М. Тареевым в вышеуказанном докладе, стало предметом серьезной дискуссии на заседании Московского терапевтического общества. Для многих врачей сам факт развития болезни, обусловленной фармакологическим препаратом, примененным в терапевтической дозе, казался невозможным. Кроме того, в 50-е гг коллагеновые заболевания оставались мало изученной, мало знакомой практикующим врачам областью медицины. Поэтому П.Е. Лукомского поразило "сходство обрисованных докладчиком синдромов с коллагенозами, что может быть обусловлено их патогенетической общностью" [3, с. 90], а по мнению А.Л. Мясникова: "Вызывает сомнение возможность перехода идиосинкразии в коллагеновую болезнь" [4, с.90], поэтому он в целом достаточно критически оценил многие положения доклада Е.М. Тареева. Не согласился А.Л. Мясников и с термином "лекарственная болезнь", предлагая сохранить старое название - идиосинкразия, а аналогию с сывороточной болезнью посчитал основанной только на внешнем сходстве и призвал "основные усилия направить не на описательную сторону, а на изучение сущности, патогенеза заболевания и патологических явлений".

Однако, несмотря на всю неоднозначность высказанных Е.М. Тареевым положений и их критическую оценку со стороны медицинского сообщества, данное выступление можно считать научным прорывом. В выступлении П.Е. Лукомского, а также в заключительном слове председательствовавшего на этом заседании Н.А. Кушелевского прозвучала высокая оценка доклада Е.М. Тареева и его практического значения. По сути Е.М. Тареев впервые обратил внимание на необходимость осторожности при назначении любых лекарств даже в терапевтической дозе. Это относилось, в первую очередь, к антибиотикам, которые получали в те годы в клинике все большее распространение. Детальное изучение проявлений лекарственной болезни необходимо практикующим врачам для правильной оценки самых разнообразных осложнений при лечении основной болезни и, прежде всего, для предупреждения лекарственной болезни, что может предостеречь от ее возможных тяжелых исходов.

Продолжил отстаивать свою позицию и развивать учение о лекарственной болезни Е. М. Тареев на 8-ой Всесоюзной конференции терапевтов (1956 г), которая была полностью посвящена вопросам применения антибиотиков в клинике внутрен-

них болезней. Е. М. Тареев в своем выступлении один из немногих обратил внимание не на успехи и достижения антибиотикотерапии, а на все сложности, которые возникают в связи с использованием данной группы лекарственных препаратов. Говоря об открытии антибиотиков, Е.М. Тареев утверждал, что это "... открытие застало врачей не полностью подготовленными к наилучшему использованию этих замечательных средств, поскольку понимание природы многих заболеваний, физиологических механизмов развития их главнейших симптомов оставалось подчас спорным, а химиотерапевтический эффект нередко рассматривался все еще в отрыве от общего влияния антибиотиков на организм" [8, с.26]. Е.М. Тареев в основном обратил внимание врачей на побочные действия антибиотиков, возможные диагностические трудности, индуцированные их необоснованным применением, противопоказания к их назначению, а также остановился на профилактике и лечении проявлений побочного действия антибиотиков. Е.М. Тареев все побочные токсические и другие нежелательные действия антибиотиков, как и любых других лекарств, разделил на три группы: 1) осложнения при прямом химическом действии антибиотиков; 2) собственно "побочное" действие антибиотиков на различные органы и системы больного; 3) проявление индивидуальной непереносимости, сверхчувствительности или идиосинкразии.

Следующим этапом в утверждении важности проблемы лекарственной патологии стала публикация в бывшем Советском Союзе первой по этой теме зарубежной монографии Г.А. Александера "Осложнения при лекарственной терапии" (издана в русском переводе в 1958г) [1]. Инициатива издания этого труда принадлежала Е.М. Тарееву, им же была осуществлена общая редакция и написано предисловие. Следует отметить, что к концу 50-х гг появились публикации на тему лекарственной патологии. Известный клиницист А.Ф. Билибин также использовал термин "лекарственная болезнь", но вкладывал в него иной смысл. А.Ф. Билибин и К.В. Бунин (1956 г) считали "лекарственную болезнь" собирательным понятием для тех патологических состояний, которые возникают в результате введения в организм лекарственных веществ, включая и токсическое действие лекарств и дисбактериоз. С этим определением не был согласен Е.М. Тареев, поскольку, по его мнению, в основе лекарственной болезни лежит неспецифическая реакция организма.

По инициативе Е. М. Тареева в 1968 г пленум правления Всероссийского научного общества терапевтов был посвящен проблемам лекарственной патологии. На пленуме были представлены работы как экспериментального характера, так и клинико-морфологические. Заседание открыл доклад Е. М. Тареева "Проблема побочного действия лекарств" [9]. Несмотря на то, что проблема лекарственной болезни была поднята в печати уже более 10 лет, серьезные, тем более смертельные, проявления побочного действия лекарств продолжали считаться казуистикой. По мнению Е. М. Тареева "... если учитыватьотягочающее влияние побочного действия лекарств на течение основной болезни, если высчитывать, например, процент больных лейкозами, коллагенозами и т.д., где непосредственную причину смерти приходится связывать с лечением, побочное действие лекарств представляется в более серьезном виде".

В своем выступлении Е.М. Тареев определил побочное действие лекарств как "комплекс лекарственных синдромов, сложное ятрогенное заболевание, полный объем которого в его современной действительности трудно охватить". Спустя почти 20 лет, вспоминая свое выступление на заседании Московского городского общества терапевтов, Е.М. Тареев говорил об изменениях в сознании врачей в отношении возможности лекарственной болезни: "Мне было нелегко склонить аудиторию к признанию значительной частоты соответствующих проявлений индивидуальной непереносимости многих лекарств, а в настоящее время благодаря накопленному врачами опыту уже никто не сомневается в нередкости не только лекарственных кожных, суставных, васкулярных, лихорадочных реакций, но даже смертельного лекарственного анафилактического шока" [10, с.3].

В дальнейшем целью многих публикаций по проблеме лекарственной патологии Е.М. Тареев считал необходимость того, чтобы "при обсуждении дифференциального диагноза в любой клинической ситуации врач имел в виду возможность лекарст-

венного повреждения" [10, с.3]. При этом Е.М. Тареев избегал простого перечисления лекарственных заболеваний органов. Опираясь на собственные клинические наблюдения, он рассматривал условия возникновения и возможности клинического распознавания более сложных синдромов лекарственной болезни. Описывая многочисленные типы повреждения кожных покровов, Е.М. Тареев обращал внимание на то, что "...разнообразие лекарственных поражений кожи наиболее очевидно, для интерниста же этот факт особенно важен тем, что заставляет думать о возможности аналогичного поражения внутренних органов" [10, с.4]. Огромным разнообразием отличаются, по мнению Е.М. Тареева, лекарственные поражения почек и печени. Практически во всех крупных монографиях и руководствах Е.М. Тареева по проблемам нефрологии, гепатологии, коллагенозов всегда присутствовал раздел, посвященный лекарственной патологии в рамках изучаемой проблемы внутренних болезней. Кроме того, установление действия многих препаратов на ферментативные системы и другие механизмы обмена веществ приближали, как считает Е.М. Тареев, к пониманию сути ряда обменных и эндокринных заболеваний, спровоцированных действием лекарств.

В 1972 г на заседании секции нефрологии и иммунопатологии Московского научного терапевтического общества Е. М. Тареев с соавт. выступили с докладом "Большая лекарственная болезнь" (в 1975 г опубликован в Терапевтическом архиве) [12]. Приведя ряд ярких примеров проявления лекарственной патологии, Е. М. Тареев утверждал: "Острая дезорганизация деятельности организма при смертельном анафилактическом шоке и системность проявлений при более медленно развивающихся процессах позволяют выделить большую лекарственную болезнь (БЛБ) ..." [11, с.6]. Клинические проявления БЛБ Е. М. Тареев объединил в 4 клинические группы. В этом выступлении Е. М. Тареев еще раз подчеркивал специфичность БЛБ, не ставя перед собой задачу разбора "многообразного и разветвленного побочного действия лекарств в целом, многие из которых хорошо известны, в отличие от проявлений БЛБ, порождаемой в основном

аллергическим иммунным механизмом" [11, с.12]. Е. М. Тареев предлагает считать БЛБ: "правомерным основным диагнозом в достоверных случаях с соответствующей расшифровкой: например, "Большая лекарственная болезнь, протекающая по типу узелкового периартериита с перечислением пораженных органов и степени их функциональных нарушений" [11, с.12].

Интерес к лекарственной патологии Е. М. Тареев сохранил на протяжении всего научного творчества. Одной из последних публикаций Е. М. Тареева стал материал доклада на 4 Всесоюзном съезде геронтологов и гериатров (1982 г) "Гериатрические аспекты лекарственной болезни" [13], где автор обратил внимание на значительную частоту лекарственной патологии у лиц старших возрастных групп, считая необходимым ставить вопрос о "критическом отношении к традиционному представлению о меньшей активности иммунных систем и редкости аллергической патологии в пожилом и старческом возрасте" [12, с.111].

В заключение хочется привести слова самого Е.М. Тареева, сказанные им 50 лет назад. В ответ на критические замечания по поводу его смелого, яркого выступления на заседании Московского терапевтического общества, давшего жизнь новому понятию "лекарственная болезнь", Е.М. Тареев сказал: "Доклад имел целью обратить внимание врачей на встречающиеся грозные осложнения при лечении больных, на возможность изменения течения болезней под влиянием новых лекарств" [6, с.91]. Эту цель Е.М. Тареев осуществил - именно с его деятельностью связано развитие направления в клинической медицине, обсуждающее лекарственную патологию. Термин "лекарственная болезнь" продолжает жить. Он заставляет новые поколения врачей относиться с большой осторожностью к назначению новых фармакологических препаратов и помнить о возможности развития серьезной патологии при применении, казалось бы, самого безобидного, широко и давно используемого лекарства у конкретного пациента, ибо "введение этого термина имеет целью привлечение широкого круга врачей к побочным действиям лекарственных веществ" [6, с.91].

ЛИТЕРАТУРА

1. Александр Г.Л. Осложнения при лекарственной терапии. М., Медгиз, 1958.
2. Аркин Е.А. К учению о лекарственных сыпях. Случай разлитого дерматита, вызванного втиранием ртуты. (Лекарственная скарлатина Behrend'a). Врач, 1901, 28, 884-887.
3. Лукомский П.Е. Выступление в прениях на заседании Московского терапевтического общества. Протоколы заседаний московского общества терапевтов. Тер. архив, 1955, 5, 89 - 91.
4. Мясников А.Л. Выступление в прениях на заседании Московского терапевтического общества. Протоколы заседаний московского общества терапевтов. Тер. архив, 1955, 5, 89 - 91.
5. Солощенко Э.Н. Современные подходы к профилактике лекарственной болезни. Междунаро. мед. журнал, 2001, 1, 114 - 119.
6. Тареев Е.М. Ответное слово докладчика. Протоколы заседаний Московского общества терапевтов. Тер. архив, 1955, 5, 89 - 91.
7. Тареев Е. М. Лекарственная болезнь - аналог сывороточной болезни. Сов. медицина, 1955, 3, 3 - 10.
8. Тареев Е. М. Общие вопросы применения антибиотиков в терапевтической клинике. В кн: Вопросы применения антибиотиков в клинике внутренних заболеваний, Труды 8-ой Всесоюзной конференции терапевтов, Л., Медгиз, 1956, 26 - 40.
9. Тареев Е.М., Северова Е.Я. (ред.) Побочное действие лекарств. Труды пленума правления Всероссийского общества терапевтов, М., Медицина, 1970.
10. Тареев Е. М. Лекарственные синдромы (Клинические варианты побочного действия лекарств). Сов. медицина, 1968, 9, 3- 9.
11. Тареев Е.М., Виноградова О. М., Семенова Е.Н., Соловьева А.П. Большая лекарственная болезнь. Тер. архив, 1975, 4, 5-12.
12. Тареев Е.М., Северова Е.Я. Гериатрические аспекты лекарственной болезни. Сов. медицина, 1987, 8, 110 - 113.

Поступила 15.05.04