

КЛИНИЧЕСКАЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РЕВМАТИЗМА

Проф. З. И. Малкин и доц. С. И. Щербатенко

Кафедра факультетской терапии (зав. — проф. З. И. Малкин)
Казанского медицинского института

Несмотря на успешное применение при ревматизме антибиотиков и гормонов, в лечении ревматизма остается еще много нерешенных вопросов. Дальнейший прогресс в этом отношении в значительной мере зависит от выработки такой терапевтической тактики, которая соответствовала бы динамике патологических реакций при ревматизме. Это диктует необходимость углубленного изучения неспецифической реактивности при ревматизме.

Современные представления о ревматизме как инфекционном заболевании, сопровождающемся цепным процессом аллергических и аутоаллергических реакций, вполне оправдывают усилия в этом отношении. Как инфекционный процесс ревматизм этиологически связан со стрептококковой очаговой инфекцией, и этим определяется присутствие в крови больного ревматизмом антител к стрептококковым токсинам и аллергенам, которые обнаруживаются при помощи серологических реакций на содержание в крови антистрептолизина, антифибринолизина, антигиалуронидазы. Как отмечает Вурман (Ther. Gegen., 1959, 7), эти реакции еще не нашли практического применения, а самое главное — это то, что, как указал В. И. Иоффе, мы еще затрудняемся в клинической оценке результатов этих серологических реакций.

П. Ф. Здродовский считает, что при многих инфекционных болезнях важны качественные изменения реактивности самого организма по отношению к возбудителям инфекции и их токсинам. Это особенно справедливо в отношении ревматизма — заболевания, при котором больной страдает не только от токсинов возбудителя, но и от аутоантигенов, возникающих в результате денатурации токсинами белков собственных тканей организма.

А. Д. Адо на симпозиуме по проблеме аллергии в 1960 г. показал, что поражение тканей животного организма, вызываемое бактериями, вирусами и их токсинами, может привести к образованию аутоантигенов, которые способны проявить себя как аутоаллергены. Такие процессы могут быть и в нервной ткани (Г. Г. Непряхин, 1960), что вызывает ряд нарушений со стороны нервной системы. Большое значение аллергическому фактору в патогенезе ревматизма как нервноинфекционного заболевания придает А. И. Нестеров.

Наши собственные многолетние клинические исследования показывают, что значительную ценность для клинической и биологической характеристик различных, в том числе и для латентных, форм ревматизма представляет комплекс исследований, раскрывающих характер иммунобиологических, нейрогуморальных, гормональных и обменных процессов в течении болезни.

Представление о состоянии нейрогуморальных реакций при ревматизме дают наши исследования содержания ацетилхолина и холинэстеразы у больных различными формами ревматизма.

К этим исследованиям примыкают наблюдения над нервно-сосудистыми реакциями и фагоцитарной активностью лейкоцитов, которые проводились при участии Р. Ш. Абдрахмановой и Р. Ш. Дашевской. Фагоцитарная активность лейкоцитов находится в связи как с нейрогуморальными процессами, так и с состоянием неспецифического иммунитета.

Значительный интерес в проблеме ревматизма представляет вопрос о функции щитовидной железы и надпочечников. Активность холинэстеразы до известной сте-

пени связана с функциональным состоянием надпочечников. Известно, что при гиперфункции щитовидной железы уровень сывороточной холинэстеразы значительно повышен. О функции надпочечников мы судили по выделению 17-кетостероидов, определение которых проводилось в сотрудничестве с А. Г. Ибрагимовой. Активность коры надпочечников в отношении секреции кортикостероидов, участвующих в регуляции минерального обмена, находит отчасти отражение в динамике калия и натрия в крови. Эти определения проводились при содействии Г. С. Атаманова.

Как показывают наши исследования, патологическая реактивность больных ревматизмом весьма ярко проявляется в нарушениях со стороны белкового, липондного и углеводного обмена. Эти исследования выполнялись сотрудниками терапевтического отделения клинической больницы и кафедры факультетской терапии Н. Д. Морозовой, С. Г. Ключаревой, В. В. Саламатиной, Л. Г. Прохоровой и Б. С. Березовским.

РОЭ, которая до настоящего времени пользуется заслуженным признанием ревматологов как реакция, позволяющая судить об активности ревматического процесса, должна быть также отнесена к группе неспецифических и тесно связана с обменными процессами, в частности с динамикой белковых фракций крови. Однако, находясь в зависимости от разнообразных влияний, РОЭ на практике не всегда соответствует изменениям со стороны обменных процессов.

При определении фагоцитарной активности лейкоцитов Р. Ш. Дашевская пользовалась в качестве объекта фагоцитоза карминовыми зернышками, как это рекомендовано Пучков и Титова. У 39 здоровых людей среднее фагоцитарное число оказалось равным 0,9. Исследования были проведены у 212 больных. У больных пороком сердца без симптомов обострения ревматического эндокардита фагоцитарное число было близким к норме и равнялось 0,9. У 119 больных обострением ревматического эндокардита фагоцитарное число было заметно снижено и равнялось в среднем 0,67.

Снижение фагоцитарной активности лейкоцитов было у группы больных с нормальной РОЭ и при отсутствии температурной реакции. Дальнейшее клиническое наблюдение подтвердило у них ревматический эндокардит, а в некоторых случаях эндокардит был подтвержден и на аутопсии. У 27 больных ревматическим полиартритом при поступлении в клинику фагоцитарное число в среднем равнялось 0,64, то есть тоже было понижено. У 18 больных затяжным септическим эндокардитом при поступлении в клинику фагоцитарное число в среднем равнялось 0,59, то есть было ниже, чем у больных ревматизмом.

Под влиянием лечения антибиотиками фагоцитарное число повышалось. Повышение фагоцитарной активности лейкоцитов наблюдалось как у больных септическим эндокардитом, так и у больных ревматизмом, которые получали пенициллин в процессе комплексного лечения. Обычно мы у больных ревматизмом вначале проводили в течение 8—14 дней лечение антибиотиками и лишь после этого переходили на десенсибилизирующую терапию как салицилатами, так и адренокортикотропным гормоном. При этом вначале отмечалась отрицательная фаза в виде некоторого снижения фагоцитарной активности лейкоцитов и лишь затем рост активности лейкоцитов. При затихании ревматической атаки фагоцитарная активность лейкоцитов в большинстве случаев становилась нормальной.

Угнетение фагоцитарной активности лейкоцитов при ревматизме отражает не только подавление иммунологических процессов, но связано и с глубокими нарушениями нейрогуморальных процессов, в частности с вегетативной дистонией в виде преобладания парасимпатических влияний.

Преимущественное преобладание парасимпатической иннервации при ревматизме показано и в исследованиях Р. Ш. Абдрахмановой, изучавшей характер нервно-сосудистых и гистаминовой реакций при различных формах ревматизма. Более убедительно и отчетливо нарушения равновесия вегетативной иннервации выступают при изучении динамики ацетилхолина и холинэстеразы. Эти исследования, вместе с тем, дают представление и о характере аллергической реактивности при ревматизме. Определения ацетилхолина и холинэстеразы проводились С. И. Щербатенко. Холинэстераза в этой работе определялась по методу Правдич-Неминской, а для исследования ацетилхолина была применена в клинических условиях методика с использованием легочного препарата лягушки, по Корстену.

В данной статье мы касаемся исследований 45 больных ревматическим и септическим эндокардитами, 15 больных ревматическим миокардитом и 15 больных ревматическим полиартритом. У здоровых мы находили при этом нормальные цифры холинэстеразы, а ацетилхолин даже с помощью применявшейся нами весьма чувствительной методики не определялся.

Такие же данные мы получили у больных с компенсированными пороками сердца без симптомов активного эндокардита и благоприятным течением. Эти больные были под нашим наблюдением в течение длительного времени. Активность холинэстеразы, которая выражалась в миллилитрах сантинормального раствора едкого натрия, пошедшего на

титрование уксусной кислоты, образовавшейся при взаимодействии сыворотки крови больного с ацетилхолином, у этих больных равнялась 0,32—0,25. Ацетилхолин не превышал величину $2 \cdot 10^{-11}$. Для клинической характеристики этой группы больных можно привести краткие данные о больном 62 лет, у которого мы диагностировали митральный стеноз и недостаточность митрального клапана в 1943 г. К пороку присоединилась мерцательная аритмия. Тем не менее, он и по прошествии 17 лет находится в удовлетворительном состоянии. Нет отеков и застойной печени, температура и РОЭ нормальны.

В отличие от этого, у больных, имевших признаки активного ревматического эндомиокардита, протекавшего благоприятно с тенденцией к затиханию, концентрация ацетилхолина в крови была заметно повышена и колебалась от $2 \cdot 10^{-10}$ до $2 \cdot 10^{-4}$. Активность холинэстеразы у этих больных была нормальна или нерезко угнетена.

Среди больных активным ревматическим эндокардитом выделяется и другая группа, отличающаяся тяжелым течением болезни. У этих больных содержание ацетилхолина в крови также повышено, но активность холинэстеразы заметно угнетена и колеблется от 0,22 до 0,12.

В настоящее время за ацетилхолином, как и за гистамином и серотонином, признается большая роль в анафилактических и аллергических процессах. Даниэлопуло и А. Д. Адо придают ацетилхолину большое значение в разветвлении аллергических реакций. В последнее время Накамура показал, что при определенных условиях опыта можно обнаружить резкое повышение ацетилхолина в крови животного во время анафилактического шока. Вместе с тем следует иметь в виду, как на это указывает Энгельгардт, что гистамин и серотонин, освобождающиеся во время анафилактического состояния, подавляют холинэстеразу и что благодаря этому возникает возможность для накопления ацетилхолина в крови.

Наши данные позволяют считать, что у больных с благоприятно протекающим эндокардитом наблюдается компенсирование аллергических реакций, а у больных с тяжело протекающим ревматическим эндокардитом они указывают на декомпенсацию их.

С этой точки зрения заслуживают внимания данные, полученные нами у больных ревмосептическим и септическим эндокардитами, у которых ацетилхолин в крови отсутствует, а активность холинэстеразы резко угнетена.

Приведенные нами данные о динамике холинэргических процессов у больных ревматизмом углубляют наши представления о патогенезе ревматизма и имеют практическое значение.

О стойкости затихания ревматического процесса в известной мере можно судить по нормализации уровня ацетилхолина и холинэстеразы в крови.

Так, у 6-ной А., 19 лет, которая лечилась в терапевтическом отделении с 16/XI-57 г. по 27/V-58 г. по поводу тяжелого ревматического эндомиокардита со стенозом левого венозного отверстия, недостаточностью митрального клапана и полудунных клапанов аорты, наблюдалось тяжелое течение болезни, отмечалась тенденция к повторным обострениям тонзиллита и рецидивированию эндокардита. Маневренная и упорная комплексная терапия в течение 6 месяцев пенициллином, затем кортизоном и в конце лечения — аспирином привела к стойкому затиханию процесса. Высокая вначале концентрация ацетилхолина, равнявшаяся $2 \cdot 10^{-8}$, снизилась до $2 \cdot 10^{-14}$, а активность холинэстеразы повысилась с 0,21 до 0,32. Количественные сдвиги этих веществ, которые отчетливо выявились после применения кортизона, отразили нормализацию холинэргических процессов и затихание ревматического процесса и указали на правильность тактики при лечении данной больной. Б-ная в хорошем состоянии продолжает находиться под нашим наблюдением уже 2 года.

При оценке результатов определения ацетилхолина и холинэстеразы у больных ревматизмом следует учитывать влияние эндокринных желез, в частности щитовидной, поскольку активная реакция щитовидной железы на ревматический процесс сопровождается повышенной активностью холинэстеразы и понижением концентрации ацетилхолина.

Наши данные о функциональном состоянии коры надпочечников совпадают с литературными. Наблюдения за динамикой выделения 17-кетостероидов с мочой свидетельствуют о пониженной функции надпочечников, которая часто нормализуется в процессе гормональной терапии. Однако определение 17-кетостероидов в моче больных ревматизмом, которым применяется гормональная терапия, не является обязательным. Тщательное наблюдение за общим состоянием больного, состоянием очаговой инфекции, весом и диурезом позволяет контролировать лечение.

Наблюдение за динамикой калия и натрия в крови в значительной степени дополняет данные о динамике диуреза у больных ревматизмом, которые получают лечение адренокортикотропным гормоном, кортизоном или преднизолоном, и помогает ориентироваться в вопросе о рациональном лечебном питании и показаниях для бессолевой диеты.

Как известно, нарушения обменных процессов у больных ревматизмом весьма разнообразны. Л. Г. Прохорова и Б. С. Березовский нашли у больных ревматизмом понижение интенсивности гликолитических процессов в эритроцитах, что, возможно, отражает состояние этих процессов и в сердечной мышце.

С другой стороны, С. Г. Ключарева могла отметить в крови больных ревматизмом повышенное содержание сиаловой кислоты, входящей в комплекс полисахаридов соединительной ткани, то есть той ткани, которая является основным плацдармом патологического процесса при ревматизме. Увеличенное содержание сиаловой кислоты в организме свидетельствует о деструктивных процессах в соединительной ткани и, таким образом, может служить дополнительным тестом для суждения об активности ревматического процесса. При затихании ревматического процесса содержание сиаловой кислоты в крови нормализуется. Поэтому, наблюдая за динамикой сиаловой кислоты в крови больного ревматизмом, мы можем получить ценные данные для решения вопроса о прекращении антиревматической терапии.

Заслуживает особого внимания вопрос о состоянии липоидного обмена при ревматизме. В. В. Саламатина нашла у больных ревматизмом низкий уровень холестерина в крови. Она же и В. Е. Анисимов отметили у этих больных изменения со стороны липопротеинов. Эти исследования, выполненные методом электрофореза на бумаге, показали, что при ревматизме фракция β -липопротеинов оказывается раздвоенной со сдвигом в сторону γ -глобулинов, в отличие от атеросклероза, при котором увеличивается фракция β -липопротеинов с ее сдвигом в сторону β -глобулинов.

Изменения со стороны липоидного обмена при ревматизме, сопровождающиеся низким уровнем холестерина в крови, должны учитываться при лечебном питании. Уместно включать в пищевой рацион больных ревматизмом яйца в качестве богатого источника липидов. Наши данные совпадают с результатами сравнительных исследований больших детских коллективов, которые показали, что включение яиц в пищевой рацион имеет большое значение для профилактики ревматизма.

В течение ряда лет мы с участием Н. Д. Морозовой, С. Г. Ключаревой проводим систематические исследования сывороточных белков больных ревматизмом методом электрофореза на бумаге и приходим к выводу, что показатели динамики белковых фракций крови весьма ценны в клинике ревматизма. Как правило, мы при ревматизме выявляем выраженную диспротеинемию с уменьшением фракции мелкодисперсных белков альбуминов и увеличением фракций грубодисперсных белков α_2 -глобулинов и γ -глобулинов. При преобладании экссудативных воспалительных явлений в клинике ревматизма особенно ярко выступает увеличение α_2 -глобулиновой фракции. Эта фракция сывороточных белков, которая в норме не превышает 12%, может при ревматизме увеличиваться до 25%. Значительное увеличение α_2 -глобулиновой фракции является показанием для десенсибилизирующей терапии гормональными препаратами АКТГ, кортизоном или преднизолоном.

В отличие от того, что наблюдается со стороны белковых фракций крови при ревматических поражениях сердца, при септическом эндокардите мы не находим резкого увеличения α_2 -глобулиновой фракции. При септическом эндокардите, наряду с резким уменьшением фракций альбуминов до 30%, фракция γ -глобулинов повышается до 30% и более, и на электрофореграмме выступают в основном эти две фракции, что придает ей типичную для септического эндокардита картину.

Диспротеинемия при ревматизме более точно отражает активность ревматического процесса, чем РОЭ. При декомпенсации сердца РОЭ остается часто нормальной, несмотря на активный ревматический процесс. В этих случаях результат электрофоретического исследования белков крови может быть использован как показатель активности ревматического процесса.

При стойком затихании ревматизма соотношения между белковыми фракциями крови становятся нормальными. Наши наблюдения показывают, что нормализация белковых фракций крови наступает быстрее под влиянием гормональной терапии. При терапии салицилатами нормализация белкового состава крови наступает медленнее и не столь демонстративно. Но и при комплексном лечении ревматизма с применением кортизона, преднизона или АКТГ требуется настойчивое лечение в течение месяцев для получения стойкого лечебного эффекта.

Одним из наиболее трудных при лечении больных ревматизмом является вопрос о том, когда закончить лечение. Нельзя прекращать лечение, пока у больного наблюдаются хотя бы незначительные температурные колебания, прогрессирующие изменения ЭКГ, ускоренная РОЭ. Однако и эти данные часто не обеспечивают решения этого вопроса на практике. Как показали наши клинические наблюдения, состояние обменных процессов, фагоцитоза и холинэргических реакций дает дополнительные указания для решения вопроса о прекращении лечения и о восстановлении трудоспособности больного. Данные этих наблюдений помогают устанавливать показания к направлению больных с ревматическим пороком и на оперативное лечение, которое, как известно, может обеспечить успех, если будет проводиться только в неактивной фазе ревматизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдрахманова Р. Ш. Сб. научных работ КГМИ. Казань, 1957. — 2. Атаманов Г. С. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, 1959, 5. — 3. Анисимов В. Е. Тез. II Поволжской конфер. терапевтов, Саратов, 1958. — 4. Березовский Б. С. Сб. научн. раб. КГМИ, Казань, 1957. — 5. Дашевская Р. Ш. Там же. — 6. Здродовский П. Ф. Проблема реактивности в учении об инфекции и иммунитете. М., 1950. — 7. Ибрагимова А. Г. Казанский мед. журн., 1960, 5. — 8. Иоффе В. И. Пленум Всесоюзного комитета по изучению ревматизма и болезней суставов и борьбе с ними. 1959. — 9. Морозова Н. Д. Сб. научных раб. КГМИ, Казань, 1957. — 10. Нестеров А. И. Вopr. патогенеза, клиники и лечения ревматизма. М., 1956. — 11. Правдич-Неминская Т. В. Доклады Академии наук СССР, 1949, т. 65, 3. — 12. Пучков Н. В. и Титова С. М. Физиол. журн. СССР, 1950, 6. — 13. Саламатина В. В. Клин. мед., 1960, 6. — 14. Corsten M. Pflügers Archiv für die ges. Phys. 1940, B. 244. — 15. Engelhardt. Kl. Wschr., 1960, 4.

Поступила 1 июня 1960 г.

ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СИАЛОВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ РЕВМАТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

С. Г. Ключарева

Кафедра факультетской терапии (зав. — проф. З. И. Малкин)
Казанского медицинского института

Поражение соединительной ткани при коллагеновых заболеваниях заключается, как известно, в разрушении коллагенового комплекса с патологическим выходом в кровь белков, полисахаридов, мукопротеинов. Поэтому представляет интерес изучение динамики белковых фракций, гликопротеидов, мукополисахаридов и мукопротеинов сыворотки крови больных ревматизмом.