

## ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РЕВМОКАРДИТА КОРТИКОСТЕРОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ

*Р. А. Юнусов*

Из 3-й кафедры терапии (зав.—член-корр. АМН СССР, проф. И. А. Кассирский)  
Центрального института усовершенствования врачей

Ревматизм представляет собой хроническое инфекционное заболевание, отличающееся большим полиморфизмом клинических проявлений и течения. Как известно, ревматизм входит в группу заболеваний, объединенных под названием «коллагенозов».

В механизме коллагеноза при ревматизме лежат сложные гистоморфологические изменения соединительной ткани, протекающие с нарушениями ферментативных систем. Так, при нарушении сложной цепи «гиалуронидаза — гиалуроновая кислота» в организме больного наступает «коллагеновый криз», который захватывает и сердце; одновременно повышается и аутоиммунологическая реактивность организма.

Помимо коллагеновых изменений при ревматизме, необходимо учитывать и первоначальную причину — инфекционное начало (стрептококк). Специфика изменений реактивности в развитии и течении ревматизма обязана как возбудителю болезни, так и эндогенным факторам. Ввиду того, что против стрептококка пока не найдено абсолютно эффективного средства, обладающего быстрым и длительным действием, в основу лечения ревматизма кладется антифлогистическая терапия, ставящая задачей снять обширные и глубокие реактивно-аллергические явления в мезенхиме и, что особенно важно, на клапанах сердца. Вместе с тем поддерживается этиотропная терапия в пределах возможного действия антибиотиков на стрептококк.

Основная направленность в терапии ревматизма на снижение реактивности позволяет осуществить контроль над системой «гиалуронидаза — мукополисахариды мукоидного вещества». Тем самым оказывается воздействие на всю динамику ревматического процесса, вплоть до рассасывания свежих воспалительно-экссудативных изменений, возникших в клапанах, и предупреждения рецидивов эндокардита.

Общепризнанные противовоспалительные средства: салициловый натрий, пирамидон, бутадон и другие, несомненно, обладая действием на экссудативные и даже пролиферативные процессы, могут приводить также к их рассасыванию.

За последние 5—6 лет терапевтическая практика при ревматизме обогатилась новейшими десенсибилизирующими и противовоспалительными средствами мощного действия — препаратами коры надпочечников (кортизон, преднизон и др.), препаратами гипофиза (АКТГ, АКТГ-цинкфосфат), которые в комплексной терапии ревматизма заняли важное место.

С их применением комплексная терапия приводит к 1) более быстрому и стойкому лечебному эффекту и энергичному терапевтическому воздействию на патологический процесс; 2) подавлению ревматического процесса и рекомпенсации кардиогемодинамики, при ее декомпенсации.

Ряд исследователей, отмечая, что гормональная терапия является перспективной в лечении ревматизма, подчеркивает значение раннего применения кортикостероидных гормонов (Мессель, Хэнч с соавт., Кис, Хэффер с соавт. и др.).

Нашей клиникой уже в течение 4—5 лет применяется принцип периодической повторной госпитализации больных ревматизмом с проведением курсов комплексной терапии, включающей салициловый натрий, пирамидон, бутадон и др. в массивных дозах, с одновременным введением гормональных препаратов и антибиотиков.

Сравнения проводились со старыми наблюдениями, а также динамически — над одними и теми же больными.

Было установлено, что если салицилово-пирамидоновая терапия у многих больных оставалась безрезультатной, введение гормональных препаратов мощного действия в достаточных дозировках приводило к быстрой и стойкой ремиссии даже при тяжелом эндокардите.

Для большей доказательности наших лечебно-профилактических мер мы разграничивали следующие формы кардита: первичный, возвратный и латентно-текущий. Это было осуществлено в практике ведения 98 больных с активным и латентно-текущим кардитом при клапанном по-

поражении сердца или без него. От 10 до 20 лет было 22 больных; от 20 до 40 лет — 58; от 40 до 60 лет — 18.

Из 98 больных 10 наблюдались в течение 2—6 лет, остальные в течение одного года. Количество повторных госпитализаций у 10 больных в 2—6-летний срок наблюдения — от 7 до 16 раз. 34 больных планово повторно госпитализированы 2 раза, 23 — три раза, 11 — четыре раза, 6 исследовались и проходили курс лечения в амбулаторных условиях. Остальные 14 госпитализировались только по одному разу. Длительность пребывания в стационаре варьировала от 15 до 90 дней в зависимости от степени нарушений ревмо- и кардиогемодинамики.

Больные госпитализировались каждые 3—6 месяцев.

Среди пороков резко преобладали поражения двустворчатого клапана (у 61), реже встречалась комбинация поражения двустворчатого и аортальных клапанов (у 26) и еще реже — поражения клапанов аорты (у 11). У 14 был ревмосептический эндокардит, у 24 — активный кардит, у 8 — затяжной септический эндокардит, у 52 — возвратный эндокардит. У 9 имелись нарушения гемодинамики, причем у 7 из них это стояло в связи с декомпенсацией ревматического процесса.

6 случаев окончились летально. Из них у 3 был тяжелый ревмосептический эндокардит, у 2 ревмокардит сочетался с далеко зашедшим и резко выраженным ревмокардиосклерозом и нарушением гемодинамики (II—III). На секции были обнаружены выраженные ревмокардиосклеротические изменения в миокарде, со свежими бородавчатыми наложениями на клапанном аппарате сердца, в одном случае с некротическими изменениями в миокарде (при его гистологическом исследовании). Последний летальный исход наступил у больного с резко выраженным ревмокардиосклерозом без признаков активного процесса.

Все больные тщательно исследовались клиническими и лабораторно-инструментальными методами, включавшими общий анализ крови, посев крови, пробу Вальдмана, протеинограмму методом бумажного электрофореза, формоловую пробу, общий анализ мочи, определение минерального и основного обменов, сахара крови, рентгенологическое исследование, ЭКГ, фонокардиограмму, ежедневное определение АД и др.

Из гормональных препаратов в основном широко применялся преднизон (у 80%), у 15,5% больных — кортизон, который значительно уступает в терапевтической эффективности преднизону и обладает большими побочными явлениями.

Преднизон давался по 25—30 мг в сутки, на курс 500—900 мг, кортизон по 100—150 мг, на курс от 1000 до 4000 мг в течение 3—6 недель, с трехдневным интервалом через каждые 15 дней, с введением в этот период АКГГ для стимуляции коры надпочечников. Самостоятельно АКГГ применялся только у 4,5% больных. Дозировка препарата в каждом отдельном случае колебалась, но всегда соблюдался принцип введения достаточных доз и установления необходимых интервалов между отдельными курсами лечения.

Остальные препараты (антибиотики, салицилаты, пирамидон, бутадйон) давались по общепринятой схеме, с вариацией, в зависимости от состояния ревмо- и кардиогемодинамики.

Гормонально-антибиотическая терапия оказалась эффективной и в ряде случаев тяжелого ревмосептического эндокардита: стойкий терапевтический эффект был получен у 11 из 14 больных (3 случая окончились летально). После лечения все 11 больных находятся в состоянии полной компенсации как ревмопроцесса, так и кардиогемодинамики. У 4 больных, имевших *сog bovinum*, сердце значительно сократилось в своих размерах, а явления декомпенсации исчезли.

И. А. Кассирский уже 4 года тому назад пришел к выводу, что дилатация сердца с картиной *сog bovinum* может быть связана с коллагенозом, а не с терминальным ревмокардиосклерозом, и, если коллагеновый процесс обратим, то наступает восстановление сердечной деятельности от рационально проведенной антифлогистической (антиревматической) терапии. Лишь если коллагеноз не обратим, что возможно при преобладании коллагенового некроза, антиревматическая терапия не эффективна.

Гормонально-антибиотическая терапия в сочетании с салицилатами и сердечными средствами была не менее эффективной и при возвратном ревмокардите; в случаях, где декомпенсация кардиогемодинамики была связана в основном с ревмопроцессом, после проведения лечения восстанавливалась ревмодинамика и за ней — кардиогемодинамика.

Однако при далеко зашедшем ревмокардиосклерозе (о чем свидетельствовали, в частности, длительность заболевания, клинические и лабораторно-инструментальные данные) с одновременным стенозом левого атриовентрикулярного отверстия терапия была мало эффективна.

При применении стероидов (кортизон) иногда наблюдалось ухудшение гемодинамики, развивались отеки, одышка. Однако это не служило основанием к прекращению гормональной терапии, делался лишь перерыв гормональной терапии на 3—6 дней с усилением в этот период сердечных средств и меркузалотерапии.

При лечении преднизолом мы ни в одном случае не отмечали отеков, одышки, а в некоторых случаях наблюдалось обратное явление: преднизон оказывал прямое диуретическое действие, увеличивая дневной диурез в 1,5 раза, о чем сообщал также Аллен Раймер.

У 4 больных возвратным ревмокардитом наблюдались явления «рикошета» («синдром отмены гормонов», по М. Г. Остапенко); в 3 случаях это наблюдалось после лечения кортизоном, в одном — после применения преднизона (больной был сразу повторно госпитализирован). Через неделю ускоренная РОЭ, повышенная температура нормализовались, уменьшилась тахикардия. В трех случаях эти явления прошли самостоятельно через 1,5—2 недели.

У 7 больных с нарушением кардиогемодинамики после противоревматического лечения наступила стойкая компенсация, что свидетельствует о том, что в генезе декомпенсации лежал ревмопроцесс.

48 больных возвратным ревмокардитом дали стойкую компенсацию процесса. У одной наблюдалось 5 повторных рецидивов ревмокардита. Причиной их служило то, что больная не соблюдала режима, часто подвергалась переохлаждению, не проходила вовремя профилактического курса лечения, несмотря на настойчивые наши требования. Однако все-таки, благодаря проведению описанной терапии, не наступило углубления клапанного поражения сердца (срок наблюдения — 1,5 года).

3 тяжелых случая окончились летально. На вскрытии в двух из них выявлены резкие ревмокардиосклеротические изменения, наряду с бородавчатыми наложениями, в одном случае — только склеротические изменения. Как известно, удлинение интервала PQ считается одним из существенных проявлений активного ревмопроцесса. Наш анализ показал, что удлинение интервала PQ далеко не всегда бывает налицо, в то время как все другие клинические и лабораторные данные указывают на активный ревмопроцесс. Из всех наших наблюдений при ревмокардите только в 6 случаях было нарушение атриовентрикулярной проводимости, которая благодаря описанному лечению быстро нормализовалась.

Метод фонокардиографического исследования, который систематически проводился всем больным, под руководством зав. кабинетом функциональной диагностики Г. И. Кассирского, оказался очень существенным и полезным: 1) при афонической стадии порока сердца; 2) для установления степени стеноза левого атриовентрикулярного отверстия — вычисление интервала Q — 1 тон; 3) для динамического наблюдения за аускультативной симптоматикой.

Следующие примеры наглядно показывают в динамике эффективность проведенного лечения.

И. Б-ной К., 32 лет, с 1953 г. состоял под наблюдением клинки по поводу тяжелого ревмосептического эндокардита с комбинированным пороком двустворчатого клапана и поражением клапанов аорты. До 1956 г. у б-ного, несмотря на систематическое

лечение салицилатами и антибиотиками в больших дозах (1 млн. ед. в сутки), наблюдались четырехкратно тяжелые обострения процесса с высокой температурой в течение нескольких месяцев, с декомпенсацией кровообращения II—III степени и повторным высевом зеленящего стрептококка из крови.

В сентябре 1956 г. проведено комплексное лечение антибиотиками и кортизоном (2,0 на курс) + АКТГ до 2500 ед. Наступили нормализация температуры, восстановление компенсации ревмо- и кардиогемодинамики, исчез клинико-лабораторный синдром септического эндокардита.

В настоящее время 3 года б-ной находится под контролем клиники. Каждые 3—6 месяцев осуществляется плановая повторная госпитализация с проведением комбинированного курса лечения. В общей сложности было проведено 11 повторных курсов комбинированной гормонально-антибиотической терапии. Температура нормальная, анализ крови: Нв — 81 ед., Э.— 4 140 000, Л.— 5700, формула нормальная, РОЭ — 5 мм/час. Моча — Н. Формоловая реакция отрицательная. Посев крови стерил. В течение трех лет полная компенсация ревмо- и кардиогемодинамики.

II. Примером лечения возвратного ревмокардита может служить следующее наблюдение.

Р., 34 лет, больна с 1953 г.; значительное ухудшение в состоянии здоровья наступило в апреле 1957 г. — появились боли в суставах, повышенная температура, одышка. Поступила в июне 1957 г. с повышенной температурой, резкой тахикардией (до 120—130), увеличением границы сердца влево и небольшим систолическим шумом на верхушке; умеренный лейкоцитоз, увеличение глобулиновых фракций в плазме за счет  $\alpha_2$  и  $\gamma$  глобулинов.

Несмотря на применение массивных доз салицилатов, бутадiona, сердечных средств и АКТГ, состояние б-ной прогрессивно ухудшалось, нарастали температура и анемия, появились явления полисерозита. Высказано предположение о наличии подострой системной красной волчанки. Дополнительно назначены большие дозы пенициллина, биомидина, стрептомицина, фтивазида, а затем и кортизона по 100 мг в сутки. Такое лечение продолжалось более месяца, но состояние оставалось крайне тяжелым. Было решено увеличить дозу кортизона до 200 мг в сутки. Уже на 4-й день применения таких доз температура нормализовалась, и состояние стало быстро улучшаться.

После 15 дней доза кортизона была снижена до 150 мг, а затем до 100 мг. Температура стойко нормализовалась, показатели крови пришли к норме, явления полисерозита полностью исчезли.

В результате приема кортизона в течение двух месяцев б-ная прибавила в весе на 8 кг, развился синдром Иценко — Кушинга.

Повторные плановые госпитализации с комбинированным курсом лечения за последние 2,5 года были проведены 7 раз. Состояние б-ной хорошее. Имеется лишь поражение митрального клапана с преобладанием стеноза.

III. Примером лечения активного кардита с поражением двустворчатого клапана и гипертонией может служить следующее наблюдение:

Б-ной С., 54 лет, в детстве часто болел ангиной, а в 1936—40 гг. были неоднократные рецидивы ревматического полиартрита. С 1952 г. страдает гипертонической болезнью.

В клинику поступил 30/III-59 г. по поводу двусторонней верхнедолевой пневмонии в крайне тяжелом состоянии, с резчайшей одышкой (51 в мин.), высокой температурой (41°), тахикардией. Шумовая симптоматика сердца стерта: глухость тонов, экстрасистолия. АД — 150/80. На ЭКГ неполная атриовентрикулярная блокада.

Интенсивная терапия антибиотиками была неэффективна. Высказано предположение, что пневмония специфическая (ревматическая), к тому же выявились добавочные факторы: прогрессивное ускорение РОЭ (35 мм/час), увеличение фракции гамма-глобулинов (28,69%), полная атриовентрикулярная блокада, положительная проба Вальдмана, появление болей в суставах.

На 10-й день пребывания в стационаре начато лечение кортизоном (100 мг в сутки), бутадioniом (0,45 в сутки) на фоне введения антибиотиков. Состояние начало улучшаться. В последующем гормональная терапия проводилась «шахматным» методом. АД за период лечения оставалось относительно постоянным (150/70, 160/80).

За период пребывания в стационаре выявилась симптоматика стеноза левого атриовентрикулярного отверстия.

После трехмесячного пребывания в стационаре состояние значительно улучшилось — полностью восстановилась кардиогемодинамика. Пневмония разрешилась. На ЭКГ восстановился нормальный ритм. Выписался в хорошем состоянии и через 10 дней приступил к работе. Был повторно нами осмотрен через 2 месяца, состояние вполне удовлетворительное.

Гипертоническая болезнь, как и гипертония, по мнению ряда авторов, является одним из противопоказаний для применения кортикостероидных гормонов. Однако метод прерывистой «шахматной терапии» (кортизон, преднизон, АКТГ) позволяет расширить показания к приме-



нению кортикостероидов и при гипертонической болезни, тем более, если в генезе этой болезни лежит ревмопроцесс.

Вопрос о тактике врача при лечении ревмопроцесса при беременности актуален и сложен. В нашей клинике есть наблюдения, когда беременность при клапанном поражении сердца с активным ревмопроцессом закончилась нормальными родами, с полной и длительно прослеженной компенсацией кардиогемодинамики и ревматизма.

Приводим пример такого рода.

IV. Ш., 19 лет, больна ревматизмом с 7 лет. Заболевание началось с ангины и тяжелой хореи. В течение 2 лет оставались множественные гиперкинезы и резкая мышечная гипотония. В этот период был диагностирован митральный порок с преобладанием стеноза левого атриовентрикулярного отверстия. Рецидивы хореи продолжались несколько раз до 17 лет.

В течение трех последних лет был вяло текущий кардит без рецидивов хореи и явлений декомпенсации (в стационаре и амбулаторно получала преднизон и пирамидон). В 1958 г. забеременела. Хотя у б-ной были незначительные явления недостаточности кровообращения, было решено сохранить беременность.

На 4-м месяце беременности после гриппа возник тяжелый рецидив кардита и хореи: появились тахикардия, одышка, увеличились отеки, кашель с мокротой, субфебрилитет, гиперкинезы.

20/X-58 г. с вышеописанными явлениями и декомпенсацией II степени б-ная помещена в нашу клинику. Температура повышена, акроцианоз, отеки голеней и стоп, застойные хрипы в легких, тахикардия. Сердце расширено влево и вверх. Мелодия митрального стеноза. Мышечная гипотония и непроизвольные подергивания рук и ног. РОЭ — 45 мм/час, проба Вальдмана положительная, формоловая реакция отрицательная. Рентгеноскопия органов грудной клетки: застойные явления в легких, митральная конфигурация сердца. На ЭКГ замедление внутрипредсердной проводимости.

Были назначены вливания строфанта, салицилаты, антибиотики, кортизон — по 50 мг в день, который в дальнейшем заменили преднизоном — по 20 мг в день. Через неделю прекратилась одышка, исчезли застойные хрипы в легких, уменьшилась тахикардия. На 4-й день уменьшились и на 12-й день исчезли гиперкинезы. Выписана 11/IX-58 г. без хореи и декомпенсации.

Дома продолжала принимать преднизон. Всего получила кортизона 350 мг и преднизона 440 мг.

За 3 недели до родов вновь поступила в клинику с декомпенсацией II степени и кардитом, без признаков хореи.

Под влиянием терапии сердечными и антиревматическими средствами б-ная быстро компенсировалась. Роды и послеродовый период прошли нормально. В настоящее время (то есть через 13 мес.) процесс полностью компенсирован.

Таким образом, применение кортикостероидных гормонов в данном случае помогло ликвидировать тяжелое обострение ревматического процесса, способствовало восстановлению кардиогемодинамики и сохранению беременности.

#### ВЫВОДЫ:

1. Комбинированное (с применением кортикостероидных гормонов) лечение ревмокардитов основано на современном представлении об этиологии и патогенезе ревматизма.

2. Лечебный эффект комбинированной терапии может быть получен при длительных приемах в достаточных дозах кортикостероидных препаратов.

3. Профилактика рецидивов ревмокардита основана на курсах лечения с повторной плановой госпитализацией.

4. Комбинированная терапия эффективна при ревмосептических эндо- и ревмокардитах.

5. Нарушение гемодинамики, связанное с активным ревмокардитом, восстанавливается по мере улучшения ревмодинамики при лечении кортикостероидными гормонами.

6. Повторные курсы комбинированной терапии при латентном ревмокардите предотвращают дальнейшее прогрессирование клапанного поражения и обеспечивают его стабилизацию на начальных этапах.

1. Кассирский И. А. Очерки рациональной химиотерапии, М., 1951. — 2. Кассирская Э. Г. Тер. арх., 1953, 6. — 3. Кассирский И. А. и Иванов К. П. Тер. арх., 1959, 1. — 4. Heffer E. T., Turin R. D., Slater S. C., Kroop S. C. J. Pediatr., 1954, 6. — 5. Kass Edward H., Maxwell Finland. New England J. of Med., 1951. — 6. Massell B. F. Med. clin. North. Amer., 1958, September. — 7. Massell B. F., Fyler D. C., Roy S. B. Am. J. of Cardiology, 1958, 4.

Поступила 29 февраля 1960 г.

## ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ 17-КЕТОСТЕРОИДОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЗМОМ И РЕВМАТОИДНЫМ ПОЛИАРТРИТОМ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ

*Доц. А. Г. Ибрагимова*

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

Работы последних лет свидетельствуют об изменении функции коры надпочечников при ревматизме и ревматоидных полиартритах.

Известно, что кора надпочечников реагирует на различные воздействия изменением своей функции. Эти изменения рассматриваются многими авторами как выражение адаптации организма к воздействию неблагоприятных раздражителей. Изучение функционального состояния коры надпочечников у ревматиков имеет значение как для понимания патогенеза, так и для суждения об эффективности различных антиревматических средств.

При лечении больных ревматизмом аденокортикотропным гормоном наблюдается быстрое и значительное увеличение содержания 17-кетостероидов в моче, что обуславливается стимуляцией функции коры надпочечников.

По данным Е. А. Толокновой, содержание 11-оксистероидов в крови и выделение 17-кетостероидов в моче во время лечения бутадионом увеличивались, но менее резко, чем при лечении аденокортикотропным гормоном. Незначительные изменения в выделении 17-кетостероидов обнаружены во время лечения салицилатами.

Как известно, при назначении кортизона и аденокортикотропного гормона выделение 17-кетостероидов может служить показателем аденокортикальной активности.

При сравнении действия аденокортикотропного гормона с другими противоревматическими средствами установлено, что нормализующее действие бутадиона, пирамидона, салицилового натрия, аспирина и других препаратов на функцию коры надпочечников проявляется значительно медленнее (Г. Е. Перчикова).

Клинический эффект при лечении ревматизма кортизоном отчетлив, но препарат вызывает многочисленные и серьезные побочные явления, поэтому введение его требует одновременного принятия ряда предупредительных мер (Л. Воното).

Как известно, при применении аденокортикотропного гормона стимулируется функция коры надпочечников самого больного. Возникает вопрос, нельзя ли повысить функцию коры надпочечников без помощи такого их стимулятора, а используя агенты, применяемые в курортологии и физиотерапии?

Н. И. Сперанским и его сотрудниками отмечен положительный результат при коротковолновой диатермии (индуктотермии) на область надпочечников в комплексной терапии ревматоидных полиартритов для стимуляции функции коры надпочечников.

В данной работе мы применяли электрическое поле ультравысокой частоты (Э. П. УВЧ). При этом мы задались целью выяснить, имеются ли патологические отклонения в функциональном состоянии коры надпочечников в динамике болезни, и дать сравнительную оценку действия различных антиревматических средств, в том числе и УВЧ.

Для оценки функционального состояния коры надпочечников больным проводились исследования 17-кетостероидов в суточном количестве мочи по методу О. М. Уваровской.