

# КОНТРОЛЬНЫЙ ЭКЗЕМПЛЯР

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР  
КИЕВСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ ИМ. АКАДЕМИКА А.А.БОГОМОЛЦА

На правах рукописи

ТКАЧЕНКО Людмила Афанасьевна

УДК 616-002.77-071-084

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА ВЯЛЫХ ФОРМ РЕВМАТИЗМА И  
ЕГО ПРОФИЛАКТИКА В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ  
УСЛОВИЯХ

14.00.39 - Ревматология

А в т о р е ф е р а т  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Киев - 1987

Работа выполнена в Полтавском медицинском стоматологическом институте

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ - доктор медицинских наук,  
профессор А.Ф.Ермалинский

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОПОНЕНТЫ: доктор медицинских наук,  
профессор Р.И.Микунас  
доктор медицинских наук,  
профессор И.И.Сахарчук

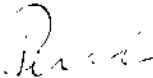
Ведущая организация - Институт ревматологии АМН СССР

Защита диссертации состоится "21" мая 1987 г.  
в \_\_\_\_\_ на заседании специализированного совета Д.068.13.02  
по защите докторских диссертаций по специальностям внутренние  
болезни, фармакология, ревматология при Киевском ордена Трудового  
Красного Знамени медицинском институте им. акад. А.А.Богомоль-  
да /252004, Киев-4, Б.Меченко, 17/.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института  
/Киев, ул. Зоологическая, 3/.

Автореферат разослан 1 октября 1987 г.

Ученый секретарь  
специализированного совета,  
кандидат медицинских наук

 Б.К.Рейнгардт

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Несмотря на большие успехи, достигнутые в последнее время советскими и зарубежными учеными в изучении ревматизма, он остается проблемным заболеванием. В настоящее время, как и 20-25 лет назад, ревматизм и ревматические пороки сердца в группе сердечно-сосудистых заболеваний составляют одну из главных причин инвалидности в возрасте до 50 лет /А.Ю.Болотина, Е.Н.Максимова, 1974; О.Л.Духовная, 1978; В.Н.Дзяк, И.И.Крижановская, 1982; К.В.Зверева, 1985/. В 1959 году А.И.Нестеров писал: "... почти у 100% всех умерших от болезней сердца в возрасте до 35 лет в анамнезе имеется ревматизм". Эти слова не потеряли своего значения и сегодня. Так, по данным А.В.Никольского /1980/, среди причин инвалидности от сердечно-сосудистых заболеваний ревматизм занимает 4-е место у мужчин и 1-е у женщин. Распространенность ревматизма в последние годы в отдельных регионах нашей страны колеблется от 1,45 до 9,4 случаев на 1000 человек. Так, по данным Ю.А.Горлева /1976/, распространенность ревматизма среди взрослых составляет 1,45 случаев, по данным Л.Г.Новгородцева /1979/ - 9,4 случая на 1000 обследованных. Столь большие расхождения в данных о распространенности ревматизма можно объяснить значительным патоморфозом клиника ревматизма в последние 20-30 лет, что резко усложняет диагностику ревматизма и приводит к значительной выской /30-40%/ частоте диагностических ошибок /А.В.Долгополова, Н.Н.Кузьмина, 1978; А.М.Борисова и соавт., 1980/. При этом не всегда учитывается тот факт, что, во-первых, далеко не всегда перенесенный ревматизм заканчивается формированием клапанного порока сердца, во-вторых, не всегда ревматизм принимает хроническое, рецидивирующее течение. И, как следствие, больные с бесспорно перенесенным ревматизмом, но при отсутствии у них порока сердца и при длительном

хорошем самочувствии, исключаются из статистики ревматизма. К числу весомых причин значительного расхождения данных о распространении ревматизма относится, по нашему мнению, неодинаковый подход в диагностике ревматизма у людей старшего и пожилого возрастных групп. нередки случаи, когда ревматизм в возрасте после 50-ти лет проходит под диагнозом инфаркт миокарда, атеросклеротический кардиосклероз /В.С.Настеров, 1956; В.В.Шедов и соавт., 1976 и др./.

В СССР разработана стройная система профилактики ревматизма, основу которой составляют антибактериальные /бициллины и др./ и противовоспалительные /аспирин и др./ препараты. В результате осуществления бициллино-аспириновой вторичной профилактики ревматизма, рецидивы его снизились в 15 раз /В.А.Насонова и соавт., 1977/.

Признавая высокую эффективность профилактического лечения, нельзя не учитывать и того факта, что частота обнаружения ревматических пороков сердца в настоящее время остается высокой. Так, например, если в 50-х годах ревматические пороки обнаруживались у 3% населения /И.Л.Кассирский, 1956 и др./, то в настоящее время — у 2% /В.А.Насонова, Ю.Л.Горяев, 1976/. С другой стороны нельзя забывать и об отрицательных последствиях бициллино-медикаментозной профилактики. По данным ВОЗ /1974/, частота различных осложнений на введение препаратов пенициллина колеблется от 0,7 до 10%; 0,015-0,04% случаев из них приходится на тяжелые. Если учесть частоту распространения ревматической болезни, то становится очевидно, какое число людей стоит за этими, казалось бы предельно малыми, процентными показателями тяжелых аллергических осложнений. Это указывает на то, что, во-первых, широко применяемые в настоящее время методы профилактики и лечения ревматизма не удовлетворяют требованиям современной теоретической и практической медицины,

во-вторых, выдвигает новые требования к методам профилактики и лечения ревматизма, главные из них: более высокая эффективность и менее аллергизирующее их действие.

Цель и задачи исследований. Целью настоящей работы явилось: разработка клинических, лабораторных, иммунологических и инструментальных методов для объективизации активности вяло текущего ревмокардита и изучение роли персистенции хронической носоглоточной инфекции с целью разработки более адекватных методов профилактики и лечения ревматизма.

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Уточнить в сравнительном аспекте значение жалоб, термометрии, общего анализа крови, С-р-белка, серомукоидов, протеинограммы с определением классов иммуноглобулинов, абсолютного и относительного количества Т- и В-лимфоцитов, РБТД, кожно-аллергической пробы на "ревматический антиген", а также РСК с мочой на наличие в ней "р-антигена" для выявления вяло текущего ревматизма с минимальными признаками процесса.

2. Уточнить значение ЭКГ-исследования с дозированной физической нагрузкой в выявлении минимальных признаков активности вяло текущего ревмокардита. \*

3. Уточнить, насколько эффективно включение в комплекс противоревматического лечения нормального иммуноглобулина человека и влияние его на хроническую носоглоточную инфекцию.

4. Учитывая, что в качестве санации хронических очагов инфекция ранее использовали тонзилэктомию, которая не всегда эффективна, мы решили разработать доступный метод профилактики и лечения хронической инфекции в амбулаторно-поликлинических условиях. В связи с тем, что бифидин влияет только на бета-гемолитический стрептококк мы попытались уточнить, насколько эффективно

влияет на хроническую носоглоточную инфекцию и на частоту рецидивов ревматизма включение в комплекс профилактического лечения олететрина в сочетании с иммуноглобулином и бутадioniом.

Научная новизна работы заключается в том, что в процессе ее выполнения впервые установлено:

1. Использованный клиничко-лабораторно-инструментальный комплекс позволяет выявить у каждого пятого больного, состоящего на диспансерном учете, ревмокардит с минимальными клиническими признаками.

2. У больных вялым течением ревматизма, как правило, имеются хронические очаги инфекции, которые создают неблагоприятный прогнозический фон и требуют дополнительного амбулаторного лечения.

3. Показатели клинических методов /снижение лейкоцитов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов, реактивная СОЭ/ ; биохимических /повышение серомукоидов, гамма-глобулинов/ ; иммунологических /снижение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов, их реакции бластной трансформации, стимулированной ФГА, снижение концентрации сывороточных иммуноглобулинов М и  $\gamma$ , отрицательная кожно-аллергическая проба на "р-антиген" позволяют адекватному выявлению минимальных признаков вяло текущего ревматизма. Диагностика, лечение и профилактика их позволили снизить временную нетрудоспособность в 4 раза.

4. Использование метода ЭКГ-исследования с дозированной физической нагрузкой в 50 Вт является необходимым для выявления минимальных признаков ревмокардита.

5. Чувствительность носоглоточной инфекции у больных ревматизмом к олететрину в 3 раза выше, чем к пенициллину, что и объясняет его эффективность при вяло текущем ревматизме и сопутствующей кожной носоглоточной инфекции.

6. Одновременное включение в комплекс профилактики и лечения ревматизма нормального иммуноглобулина человека повышает чувствительность микробной флоры к антибиотикам в 3-5 раз, снижает частоту рецидивов в 7 раз, снижает острые респираторные заболевания в 3,7 раза.

Практическая ценность работы. Результаты исследований позволили разработать и рекомендовать для выявления и объективизации диагностики минимальных признаков ревмокардита вале текущего ревматизма и научно обосновать эффективный метод лечения и профилактики этого контингента больных, включая санацию хронической очаговой носоглоточной инфекции с помощью лечебного комплекса олететрина, нормального иммуноглобулина и бутадиона.

Апробация диссертации. Диссертация апробирована на совместном заседании кафедры госпитальной, факультетской, пропедевтической терапии и кафедры микробиологии Полтавского медицинского стоматологического института. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на четырех заседаниях Полтавского городского общества терапевтов /1962-1965 г.г./, на пяти межрайонных конференциях /1963-1965/, на XXXVI - XXXIX итоговых научных конференциях профессорско-преподавательского состава Полтавского медицинского стоматологического института в 1982-1965 годах.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, трех глав, в которых представлены материалы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Работа изложена на 244 листах машинописного текста, иллюстрирована таблицами. Библиография включает источники отечественной /395/ и иностранной литературы /61/.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В целях разработки комплекса информативных тестов в выявлении активных форм ревматизма и его профилактики нами в течение 3-4 лет обследовано 165 больных, состоящих на учете в поликлинике в группе неактивного ревматизма. В течение указанного срока тщательно изучались жалобы, общее состояние, температура тела, исследовались общий анализ крови, мочи, титр антистрептолизина-О, серомукоиды сыворотки крови, реакции на С-р-протеин, протейнограмма с определением класса иммуноглобулинов, количественная и функциональная активность Т-лимфоцитов /розеткообразование и бластная трансформация/, реакция на внутрикожное введение специфического для ревматизма антигена /"р-антигена"/, а также исследовалась моча в РСК на наличие в ней "р-антигена". Параллельно исследовалась ЭКГ в покое и после дозированной нагрузки в 50, 100, 120 Вт, фонокардиограмма, бактериологическое исследование содержимого миндалин. В ходе исследований выделено две группы больных.

Первую группу /неактивный ревматизм/ составили больные /121/, которые на протяжении всего срока наблюдения не предъявляли жалоб, указывающих на реактивацию ревматизма, звуковая симптоматика со стороны сердца была стабильной, данные инструментальных, лабораторных, биохимических и иммунологических исследований не указывали на реактивацию процесса.

Вторая группа больных в зависимости от выраженности клиники заболевания и степени активности была подразделена нами на две подгруппы: 2А и 2Б.

Вторую А группу /вялое течение ревматизма/ составили больные /29/, которые предъявляли жалобы на слабость, боли в сердце, одышку, перебои в сердце, сердцебиение, чувство тяжести в правом подреберье, резкое снижение трудоспособности. Данные лабораторных и



инструментальных исследований указывали на наличие вяло текущего ревматического процесса с выраженными клиническими признаками.

Вторую Б группу составили больные /35/, которые к врачу не обращались, но при плановом вызове, тщательном изучении по разработанной схеме состояния здоровья, с последующим комплексным обследованием у них констатирован активный процесс. Эту группу мы условно назвали больные вяло текущим ревматизмом минимальной степени активности /А.И.Гришк, 1973 и др./. Вяло текущий ревматизм - это ревматизм минимальной степени активности процесса и затяжным течением. Чаще всего протекает в виде ревмокардита /В.А.Насонова, И.А.Бронзов, 1976 ; А.И.Гришк, 1984/.

При проведении профилактического лечения больные были подразделаны на четыре группы. Первая группа /44 больных/ лечилась бициллином, бутадioneм и нормальным иммуноглобулином человека. Вторая группа /67/ - бутадioneм, олететрином и иммуноглобулином. Третья /30/ - бициллином и бутадioneм. Четвертую группу составляли 44 больные, у которых не было обнаружено хронических очагов инфекции. В целях уточнения вопроса о необходимости назначения этим больным антибиотиков, она подразделена на 2 подгруппы /4"а" и 4"б"/. Первой подгруппе /4"а"- 24/ профилактическое лечение проводилось бутадioneм и нормальным иммуноглобулином человека ; второй - 4"б" /20/ - нормальным иммуноглобулином человека, олететрином по 250 тыс. ЕД четыре раза в сутки в течение 5 дней и бутадioneм.

Нормальный иммуноглобулин человека вводили в мышцу по 3 мл раз в 10 дней трехкратно ; бутадioneм по 0,15 три раза в день после еды в течение трех недель. Учитывая, что чувствительность кожной микробной флоры к пенициллину в 2,4 раза ниже, чем к тетрациклину и в 3,1 раза ниже, чем к олеандомицину, мы назначали

смететрии по 250 тыс.Ед четыре раза в течение 10 дней.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-лабораторно-инструментальная диагностика вялых форм ревматизма. Все больные активным ревматизмом, независимо от формы его течения, указывали на снижение трудоспособности, повышенную раздражительность. При измерении температуры тела, в том числе трехчасовой, у всех больных обнаруживалось колебание температуры: у 24 из 29 больных /86,2%/ второй А группы и у 27 из 35 /77,1%/ 2Б группы была в пределах 37,1-37,4°, у остальных она не превышала 37°С, однако ее колебания в течение 2-3 суток достигали 1,2 - 1,5°. Все больные второй А и Б групп указывали на повышенную потливость, нарушение сна. На головную боль указывали соответственно 78,3 и 61% больных, на чувство тяжести в области сердца или на стесняющие боли в сердце, чаще после физической нагрузки, которую ранее легко выполняли /соответственно 68 и 61%/. На стойкие ломящие боли в суставах указывали 72,4% больных второй А группы и 62,8% больных с минимальной степенью активности. С учетом жалоб на ломящие боли в суставах под перемену погоды боли в суставах отмечены у всех больных второй Б группы. Больные второй А группы, в отличие от больных 2Б группы, указывали на чувство тяжести в правом подреберье /62%/, на отеки ног по утрам /10,4%/ и к вечеру /7%/>.

Жалобы у больных второй А группы отличались от жалоб больных 2Б группы большей выраженностью. Больные 2Б группы нарушения комфорта обычно приписывают перенесенному ранее ревматизму, изменением метеословий и, как следствие, к врачу не обращаются. Заслуживает внимания тот факт, что развитие метеочувствительности обусловлено именно реактивацией процесса. Так, например, из 35 больных

важным течением процесса с минимальной активностью все указывали на головную боль, головокружение, артралгии перед переменой погоды. После проведенных курсов противоревматического лечения метeosуствительность исчезла.

Принято считать, что для активного ревматизма характерно увеличение количества лейкоцитов в крови. У наблюдаемых нами больных их количество было в пределах нормальных величин. Среднее их значение у больных неактивным ревматизмом составило  $5,07 \pm 0,75$ , активным ревматизмом  $4,86 \pm 0,13$  /вторая А группа/ и  $4,96 \pm 0,14 \cdot 10^9$  /л /вторая Б группа/. После противоревматического лечения у всех больных, в том числе и неактивным ревматизмом, отмечено статистически достоверное / $P < 0,001$ / их увеличение,  $M$  соответственно составило:  $6,53 \pm 0,07$ ;  $5,97 \pm 0,15$  и  $6,18 \pm 0,07 \cdot 10^9$  /л.

У наблюдаемых нами больных активным ревматизмом количество эозинофилов и моноцитов колебалось в пределах нормальных величин. У 70% больных второй А группы и у 20% больных 2Б группы отсутствовали базофилы, отсутствовали эозинофилы соответственно у 51,7% и 28,5% больных, тогда как у больных неактивным ревматизмом отсутствия в крови базофилов и эозинофилов не наблюдалось. После противоревматического лечения у больных 2А и 2Б групп отсутствия базофилов не наблюдалось.

У 74,2% больных второй А группы и у 20% 2Б группы количество лимфоцитов было в пределах 39-55%,  $M \pm m$  соответственно  $39,82 \pm 1,39$  и  $40,42 \pm 1,07\%$ . После противоревматического лечения их содержание статистически достоверно / $P < 0,001$ / снижалось и составило соответственно  $28,27 \pm 1,45$  и  $29,20 \pm 1,16\%$ , т.е. аналогично величинам у больных неактивным ревматизмом -  $28,76 \pm 0,60\%$ .

Следовательно, для больных данной формы, в том числе и с

минимальной степени активности, характерен лимфоцитоз.

СОЗ у обеих клинических групп активным ревматизмом колебалась от 2 до 20 мм за час. Вместе с тем, средние их величины у больных второй А группы / $11,34 \pm 1,03$ / были статистически достоверно / $P < 0,001$ / выше, чем у больных 2Б группы / $5,06 \pm 0,5$  мм/. После аналогичного курса лечения резко уменьшилось количество ареактивной и повышенной СОЗ,  $M \pm m$  соответственно  $7,86 \pm 0,41$  и  $7,74 \pm 0,53$  мм, т.е. аналогичны. У больных неактивным ревматизмом исключительно редко наблюдалась ареактивная СОЗ / у 1 из 121/ и СОЗ свыше 12 мм за час /у 5 больных/. У подавляющего большинства из них /96,3%/ СОЗ была в пределах 6-12 мм за час,  $M \pm m = 9,50 \pm 0,26$  мм. Наши данные согласуются с данными А.И.Грицка /1979, 1964/, А.Р.Кокера /1981/ и др.

У наблюдаемых нами больных активным ревматизмом положительная реакция на С-р-белок /в 2 +/ наблюдалась только у 1/5 больных, у остальных - была сомнительная или отрицательная. Средние величины у больных второй группы А = 1,1 мм, 2Б = 0,48 мм. После противоревматического лечения реакция на С-р-белок у всех была отрицательная. Таким образом, информативность реакции на С-р-белок в выявлении вялых форм ревматизма, особенно минимальной активности, не высока. Однако при комплексном исследовании ее показатели имеют определенное значение. Концентрация серомукоидов у больных вялым течением ревматизма минимальной активности была статистически достоверно выше / $0,214 \pm 0,001$  ед./, чем у больных неактивным ревматизмом / $0,196 \pm 0,007$  ед./ и ниже, чем у больных вялым течением 2А группы / $0,240 \pm 0,001$  ед./ . После противоревматического лечения у больных всех двух групп концентрация серомукоидов не превышала 0,200 ед.

Содержание общего белка во второй А и Б группах было равно  $66,66 \pm 1,68$  и  $66,92 \pm 1,0$  г/л. После лечения повысились / $P < 0,001$ / на  $6,83 \pm 0,83$  и  $6,67 \pm 1,62$  г/л. Аналогичная динамика в процессе лечения наблюдалась и в содержании альбуминов. Так, до лечения, среднее их содержание соответственно составило  $47,40 \pm 2,55\%$  и  $51,06 \pm 0,35\%$ , после лечения -  $54,3 \pm 0,55\%$  / $P < 0,05$ / и  $56,76 \pm 0,65\%$  / $P < 0,001$ /.

Динамика гамма-глобулинов у обеих групп больных активным ревматизмом была аналогична. Так, их среднее содержание до лечения соответственно составляло  $21,34 \pm 0,67$  и  $20,43 \pm 0,72\%$ , после лечения  $18,11 \pm 0,71$  и  $18,95 \pm 0,49\%$  / $P > 0,05$ /. Не было различий у них и в динамике альфа-2-глобулинов. Среднее их содержание до лечения -  $9,40 \pm 0,26\%$  и  $9,85 \pm 0,69\%$ , после лечения -  $6,95 \pm 0,27\%$  / $P < 0,05$ / и  $7,33 \pm 0,40\%$  / $P < 0,01$ /.

Концентрация иммуноглобулина класса  $\gamma_2$  у больных активным ревматизмом была статистически достоверно ниже по сравнению с неактивным, однако различий в 2А и 2Б группах не наблюдалось / $M = 10,24 \pm 0,74$  и  $10,39 \pm 0,70$  г/л/. После лечения концентрация его достигла уровня у больных неактивным ревматизмом / $12,54 \pm 0,34$  г/л/ и составили соответственно  $12,26 \pm 0,94$  г/л / $P > 0,05$ / и  $12,83 \pm 0,83$  г/л / $P < 0,025$ /.

Статистически достоверная динамика - уменьшение концентрации иммуноглобулина класса А после лечения - отмечена только у больных второй А группы /до лечения  $M = 2,18 \pm 0,22$  г/л, после лечения  $M = 1,62 \pm 0,11$  г/л/.

Концентрация иммуноглобулина класса М в процессе лечения во второй А и Б группах больных вялым ревматизмом имели тенденцию к увеличению /2А группа  $M = 1,03 \pm 0,13$  г/л до лечения, пос-

ле лечения  $M = 1,43 \pm 0,17$  г/л; 2Б соответственно  $1,11 \pm 0,14$  г/л и  $1,47 \pm 0,15$  г/л/.

Относительное содержание Т-лимфоцитов с учетом клинической группы составило  $21,12 \pm 1,03$ ,  $24,21 \pm 2,76\%$  / $P < 0,005$ /, после лечения достоверно / $P < 0,001$ / повысилось:  $32,59 \pm 2,09\%$  и  $39,93 \pm 1,40\%$ . У больных вялым течением с минимальной активностью количество Т-лимфоцитов после лечения было выше, чем у больных 2А группы / $P < 0,05$ /.

У больных вялым течением 2А группы содержание В-лимфоцитов было достоверно выше / $20,31 \pm 2,46\%$ /, чем у больных с минимальной активностью / $13,21 \pm 1,75\%$ ,  $P < 0,05$ /, после лечения снизилось на  $3,13\%$  и  $3,31\%$  соответственно / $P < 0,05$ /: Наши данные о динамике Т- и В-лимфоцитов у больных активным ревматизмом согласуются с данными Р.В.Петрова /1982/, Р.М.Хантова, Ф.О.Гариба /1977/ и др.

Способность лимфоцитов к бластной трансформации у больных 2А группы до лечения составила  $9,79 \pm 1,76\%$  и  $13,11 \pm 0,85\%$  /2Б группа/,  $P < 0,05$ : после лечения - соответственно  $29,46 \pm 2,58$  и  $30,93 \pm 2,09\%$ , т.е. повысилась в 3 раза.

Кожно-аллергическая реакция на "р-антиген" до лечения у большинства больных 2А и 2Б групп была отрицательной /93,3%, 88,6%/, что указывает на реактивацию процесса. После лечения отрицательная реакция сменялась положительной. У всех больных неактивным ревматизмом она была гиперергической /положительной/.

РСК была положительной у всех больных 2А группы и у 34% больных минимальной степени активности /2Б/. После аналогичного курса противоревматического лечения положительная РСК сменяется отрицательной у больных минимальной степени активности /2Б/ на 10-12 дней раньше, чем у больных 2А группы.

Для выявления вяло текущего ревматизма минимальной степени активности, большое значение, по нашим данным, имеет ЭКГ-исследование с дозированной физической нагрузкой в 50 Вт: в 46,5% случаев выявляется неадекватное увеличение сердечных сокращений, у 36% больных - предсердная и желудочковая экстрасистолия, у 33,8% - миграция ритма по предсердиям; атриовентрикулярная блокада первой степени с учетом скрытых ее форм наблюдается у 46,2% больных, у 33,3% больных - депрессия сегмента S-T в двух отведениях: у 47,7% - депрессия зубца T в двух и более отведениях. У всех больных вялым ревматизмом при ЭКГ-исследовании с нагрузкой в 50 Вт имеются признаки реактивации процесса. У 75% больных обнаруживается три и более отклонения ЭКГ-признаков от нормы, у 21% - два признака и только у 5% больных - один признак. Обращает внимание следующий факт. У больных неактивным ревматизмом депрессия зубца T и сегмента S-T с такой же частотой развивается при нагрузке 100 Вт, что является следствием поражения капиллярной сети коронарных артерий в результате ранее перенесенного ревмокардита.

Анализ жалоб больных, данных объективного, лабораторного и инструментального исследований указывает на то, что ведущими признаками вяло текущего ревматизма с минимальной активностью являются: колебание температур, снижение трудоспособности, нарушение сна, повышенная потливость /в 100% случаев/, тяжесть в области сердца и сжимающие боли в сердце /61%/, перебои в сердце /62%/, стойкие ломящие боли в суставах перед переменной погодой /37%/, тахикардия /14,2%/, брадикардия /5,7%/, артериальная гипертонзия /11%/, артериальная гипотония /25%/, неадекватное увеличение числа сердечных сокращений на физическую нагрузку /46,5%/, миграция ритма по предсердиям /34%/, атриовентрикулярная блока-

да с учетом скрытых ее форм /46,2%/, предсердная /22,8%/ и желудочковая /14,2%/ экстрасистолия, депрессия сегмента S-T в двух и более отведениях /33,3%/, ареактивная СОЭ /34,2%/, лимфоцитов /20%/, увеличение серомукоидов /38%/, отрицательная /анергическая/ кожно-аллергическая проба на "р-антиген" /68,6%/ и положительная РСК на наличие его в моче /34%/.

Результаты исследований говорят за то, что из числа больных ревматизмом, состоящих на диспансерном учете в группе неактивного, почти у каждого пятого течет активный ревматический процесс минимальной степени активности, выявление которого возможно путем комплексного клинико-лабораторно-инструментального исследования и требует коррекции лечения.

Профилактика ревматизма. Одной из задач наших исследований была разработка более эффективного метода профилактики ревматизма, сущность которого состоит в применении иммуноглобулина в сочетании с сукциномом и олететрином.

У больных I - 4 групп до лечения СОЭ колебалась в пределах от 2 до 20 мм за час /M = 8,69±0,49 - 10,06±1,18 мм/. После лечения средние показатели не отличались от исходных, однако наблюдалась ареактивная СОЭ и СОЭ ниже 12 мм за час. У больных, которым включался бициллин или олететрин, динамика СОЭ была аналогична. У больных, которым в комплекс лечения не включался иммуноглобулин /3-я группа/, в отличие от больных первой и второй групп, после лечения в ряде случаев сохранялась ареактивная СОЭ. У больных, у которых не обнаружены хронические очаги инфекции, но которым в комплекс лечения включался олететрин, динамика СОЭ была аналогична динамике СОЭ у больных первой группы, тогда как у больных той же клинической группы, но которым не включался



олететриан, наблюдалась ареактивная СОЗ и СОЗ свыше 12 мм за час. Эти данные указывают на то, что отсутствие хронических тонзиллитов, гайморитов, фарингитов не исключают наличия других, скрытых очагов инфекции.

У большей части наблюдаемых нами больных /61%/ количество лейкоцитов колебалось в пределах  $4,5 - 5,0 \cdot 10^9$  /л, у 39% - в пределах  $5,1 - 7,7 \cdot 10^9$  /л. После лечения у всех групп больных имел место статистически достоверное  $P < 0,001$ / их уменьшение. У больных, которым в комплекс лечения иммуноглобулин не включался, количество лейкоцитов было статистически достоверно  $P < 0,05$ / ниже, чем у больных, которым иммуноглобулин включался. Различий в динамике лейкоцитов крови от характера включенного антибиотика /олететриан или ампициллин/ не имеется /средние величины равны:  $6,45 \pm 0,12$ ;  $6,47 \pm 0,12$  и  $6,47 \pm 0,19$ /. У больных 4"б" группы, у которых не были обнаружены хронические очаги инфекции и которым в комплекс лечения антибиотика не включался, а также у больных 4"а" группы, в комплекс лечения которых включался антибиотик, в динамике лейкоцитов различий также не обнаружено. Среднее содержание лимфоцитов до лечения у всех групп больных было аналогично:  $35,33 \pm 1,4\%$  /группа I/,  $39,95 \pm 1,3\%$  /группа II/,  $33,60 \pm 1,4\%$  /группа III/,  $32,54 \pm 1,7\%$  /группа IV"а"/,  $35,10 \pm 2,0\%$  /группа IV"б"/. После лечения у больных, которым в комплекс лечения включался иммуноглобулин, количество лимфоцитов статистически достоверно  $P < 0,001$ / уменьшилось и составило соответственно  $27,55 \pm 0,48$ ;  $29,65 \pm 0,65$ ;  $27,45 \pm 0,76$  и  $27,22 \pm 0,79\%$ . У больных, в комплекс лечения которых иммуноглобулин не включался /группа III/, хотя и имело место их уменьшение, однако это различие статистически недостоверно  $M_1 = 33,6 \pm 1,4\%$ ,  $M_2 = 31,96 \pm 1,18\%$ /. Содержание базофилов у всех больных аналогично. После лечения у больных, которым включался в лечебный комплекс иммуногло-

булин, их содержание статистически достоверно  $P < 0,05$  / повысилось. У больных, которым иммуноглобулин не включался, их повышение недостоверно  $P > 0,05$ /. Содержание эозинофилов у всех четырех клинических групп больных до лечения было аналогично. После лечения у больных, которым в комплекс лечения включался иммуноглобулин, было статистически достоверное  $P < 0,001$ ;  $P < 0,05$  / их повышение, тогда как у больных, которым иммуноглобулин не включался, хотя и имело место их увеличение, однако оно статистически недостоверно  $P > 0,05$ /. Таким образом, включение в комплекс профилактического лечения больным ревматизмом иммуноглобулина оказывает положительный эффект на динамику общего количества лейкоцитов крови, а также на нормализацию лейкограммы. Вместе с тем динамика лейкограммы не зависит от характера включенного антибиотика /бициллин или олететрин/.

Среднее содержание лимфоцитов, способных к бластной трансформации, стимулированной ФГА, до лечения колебалось от 11,0% до 17%, после лечения независимо от его характера, способность лимфоцитов к бластной трансформации повышалась в два-три раза. Различий в их динамике от характера лечения не имелось.

Среднее содержание Т-лимфоцитов у больных всех групп до лечения колебалось от 26 до 29%, после лечения достоверно повышалось. Это повышение было более выражено  $P < 0,002-0,01$  / у больных, которым в комплекс лечения включался иммуноглобулин. Характер включаемого антибиотика не оказывал влияния на их динамику.

Количество В-лимфоцитов в процессе лечения уменьшалось  $P < 0,02-0,001$ /. Более отчетливое их снижение наблюдалось у больных, которым в комплекс лечения включался иммуноглобулин и у больных, у которых не было обнаружено хронических очагов инфек-

ции, но им в комплекс лечения включались антибиотики. Концентрация иммуноглобулина класса А до лечения составила  $2,11-2,52 \pm 0,7-0,26$  г/л. У всех больных после лечения снижались, однако достоверное  $P < 0,02-0,001$ / ее снижение наблюдалось только у больных, которым в лечение включался иммуноглобулин.

Концентрация иммуноглобулина класса М у всех больных после лечения повышалась. Достоверное ее повышение  $P < 0,05-0,001$ / наблюдалось также только у больных, в комплекс лечения которых включался иммуноглобулин. Реакция на С-р-белок до лечения была положительной  $+/+$  и у 10,2% - сомнительной. После лечения у всех больных она была отрицательная, зависимости динамики реакции на С-р-белок от проводимого лечения нами не отмечено.

Общий белок сыворотки крови у всех больных был в пределах нормальных величин  $67-71$  г/д/, после лечения отмечена тенденция к его повышению. Однако его повышение наблюдалось только у больных, в комплекс лечения которых включался иммуноглобулин. В процессе лечения, независимо от характера его и вида включаемого антибиотика, повышалось содержание альбуминов  $P < 0,02-0,001$ /. Динамика альфа-1, бета-глобулинов в процессе лечения не отмечено, тогда как независимо от характера лечения наблюдалось достоверное  $P < 0,05-0,001$ / снижение альфа-2 и гамма-глобулинов.

Серомукоиды сыворотки крови колебались в пределах  $0,140-0,250$  ед., средние их показатели соответственно равнялись  $0,204 \pm 0,004$  ед. ;  $0,196 \pm 0,006$  ед. ;  $0,201 \pm 0,005$  ед. ;  $0,196 \pm 0,006$  ед.,  $0,203 \pm 0,008$  ед. После лечения достоверно снизились и составили соответственно  $0,175 \pm 0,005$  ед. ;  $0,173 \pm 0,002$  ед. ;  $0,167 \pm 0,001$  ед. ;  $0,177 \pm 0,003$  и  $0,175 \pm 0,003$  ед. Максимальное снижение серомукоидов /на  $0,029$  ед./ отмечено у больных, которым в комплекс лечения

включался иммуноглобулин и минимальное снижение /на 0,014 ад./ отмечено у больных, которым иммуноглобулин не включался. Различий в динамике серомукоидов от характера включаемых в лечение антибиотиков не отмечено.

После лечения выраженность кожно-аллергической пробы значительно повышалась у всех четырех клинических групп больных. Вместе с тем, в группе больных, в комплекс лечения которых включался иммуноглобулин, отрицательная проба сменялась положительной через 14-15 дней, тогда как у больных, леченных бутаддином и олететрином или бициллином, только через 28-30 дней и выраженность ее была меньшей. Различий в выраженности кожно-аллергической пробы в динамике больных, леченных олететрином или бициллином, не отмечено. Заслуживает внимания тот факт, что у больных 4"а" и 4"б" групп выраженность кожно-аллергической реакции была различная. В группе больных без явных очагов инфекции отрицательная проба после противоревматического лечения с включением олететрина сменялась положительной у всех больных, тогда как у больных 4"а" группы у двух оставалась отрицательной.

Параллельно с изучением кожной пробы исследовалась моча в РСК на наличие в ней специфического для ревматизма антигена /"р-антигена"/. У всех больных, в комплекс лечения которых включался иммуноглобулин, положительная РСК сменяется отрицательной на 14-16 дней раньше.

Как сказано выше, перед нами была поставлена цель уточнить, насколько оправдано включение в комплекс профилактического лечения антибиотиков в случаях отсутствия хронических очагов инфекции. Из изложенных результатов исследований следует, что включение антибиотиков в случаях отсутствия выраженных очагов инфекции группа 4Б в сравнении с контрольной группой /4А/ не влияло на

динамику лейкограммы, протеинограммы, динамику количества Т- и В-лимфоцитов, на РБТ-лимфоцитов. Это, как мы полагаем, указывает на нецелесообразность их назначения в таких случаях.

Микробная флора миндалин изучена в динамике до и после противоревматического лечения у 150 больных ревматизмом. Дифференциация стрептококков проводилась по морфологическим признакам, характеру роста на сахарном и кровяном агаре. В целях определения патогенности стафилококков изучалась их способность коагулировать плазму, гемолитическая, каталазная и фосфатазная активность, способность вырабатывать лецитиназу, ДНК-азу, ферментировать желатин, а также их отношение к сахарам /лактоза, глюкоза, мальтоза и сахароза/ и к фазу. Фаготипирование было проведено фагом международного набора по методике, соответствующей инструкции Института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалея, выпускающего этот препарат.

Стрептококки изучались по их отношению к типовым сывороткам, а также по гемолитической активности.

Гемолитическая активность кокков определялась по трак-индусовой системе /едва заметный гемолиз - +, выраженный - ++, резко выраженный - +++/, степень обсеменения микробной флорой - также по этой системе, при этом учитывалась умеренная /++/ и массовая /+++/ степень обсеменения.

Чувствительность микробной флоры изучалась к пенициллину, левомецитину, стрептомицину, эритромицину, ристомецину, канамицину, полимицину, оксалицину, тетрациклину, новобиоцину, неомецину, олеандомицину, ампициллину, метициклину, линкомицину, бензилпенициллину, гентамицину.

Микробная флора миндалин, по нашим данным, представлена главным образом, кокковой флорой. Стафилококковая флора встречается в 44%, стрептококковая - в 41,5% случаев. В монокультуре гемолити-

ческий стрептококк составил 10,2%, а в ассоциациях с патогенным стафилококком - 22,1%, с негемолитическим стрептококком - 4,9%, с кишечной палочкой - 4,3%. Патогенный стафилококк в монокультуре обнаружен в 10,2%, в ассоциациях с зеленым стрептококком - в 2,1%, с золотистым стафилококком - в 4,3%, с диплококком - в 4,3% случаев.

Из 309 выделенных штаммов стафилококка 52,7% обладали гемолитической активностью. Наибольшее число штаммов - 82,8% принадлежит ко II фагогруппе и только 11,7% - к I фагогруппе.

В монокультуре патогенные стафилококки и стрептококки обнаружены в 36 случаях. Умеренная степень обсеменения стрептококком была у 7 и выраженная у 12, умеренная степень обсеменения патогенным стафилококком была у 11, выраженная - у 6 больных.

У больных вяло текущим ревматизмом на фоне хронических тонзиллитов, как правило, наблюдалось массивное обсеменение кожной флоры, чаще гемолитическим стрептококком и стафилококком как в монокультуре, так и в ассоциациях.

После лечения с исключением иммуноглобулина в монокультуре как гемолитический стрептококк, так и гемолитический стафилококк высевались в 2 раза, зеленый стрептококк - в 5 раз реже. В 2,9 раза реже наблюдались ассоциации гемолитического стрептококка с гемолитическим стафилококком.

Патогенный стафилококк и стрептококк высевались в два раза реже и ни в одном из них не было выраженного обсеменения. У больных, которым в комплекс лечения не включался иммуноглобулин, частота обнаружения патогенной микробной флоры и степень обсеменения после лечения была выраженной  $P \leq 0,001$ .

Чувствительность кожной микробной флоры миндалин к антибиотикам изучена у 82 больных ревматизмом до лечения и у 78 пос-

ле лечения, из них у 16 больных в комплекс лечения иммуноглобулин не включался. До лечения из 82 больных патогенная кокковая флора /гемолитический стрептококк и гемолитический стафилококк/ была чувствительна к пенициллину у 9,8%, к левомипетину - у 4,8%, к тетрациклину - у 24,4%, к олеандомицину - у 30,4% больных. После профилактических курсов лечения чувствительность кокковой флоры повысилась к пенициллину в 7,2 раза, к левомипетину - в 23 раза, к тетрациклину - в 3,5 раза, к олеандомицину - в 3,7 раза и т.д. Однако у больных, в комплекс лечения которых иммуноглобулин не включался, чувствительность патогенной микробной флоры к антибиотикам оставалась на исходном уровне.

Из исследований вытекает, что любая микробная кокковая флора способствует рецидиву ревматизма, поэтому борьба с ней является одним из условий успешной его профилактики. В этой связи следует считать необходимым проводить бактериологическое исследование хронических очагов инфекции с определением характера микробной флоры и ее чувствительности к антибиотикам. В случаях ее высокой чувствительности к тетрациклину и олеандомицину, особенно при аллергической настроенности к пенициллину и его производным, в комплекс профилактики ревматизма рекомендовать включение олететрина в сочетании с иммуноглобулином и противовоспалительными препаратами.

Таким образом, в процессе противоревматического лечения с включением иммуноглобулина чувствительность кокковой флоры к антибиотикам резко повышается. Частота острых респираторных заболеваний в группе больных ревматизмом, которым в комплекс лечения включался иммуноглобулин, через 4-5 лет профилактического лечения уменьшилась в 3,7 раза, тогда как в группе больных, которым иммуноглобулин не включался - в 1,35 раза, частота рецидивов ревматизма уменьшилась соответственно в 7 и 1,75 раза.

## ВЫВОДЫ

1. Из числа больных, находящихся на диспансерном учете у 19% больных обнаруживается вяло текущий ревматизм с минимальными признаками активности, выявление которого возможно только при тщательном комплексном обследовании.

2. Ведущими признаками вяло текущего ревматизма с минимальными признаками являются:

- а/ одышка при физической нагрузке /у 60%/ , сжимающие боли в сердце /у 61%/ , перебои в сердце при физической нагрузке, которую незадолго больной легко выполнял /у 62%/ , полиартралгии /у 37%/;
- б/ со стороны крови: умеренная лейкопения /у 46%/ , отсутствие базофилов /у 20%/ , эозинофилов /у 29%/ , лимфоцитоз /у 20%/ .  
Указанные качественные изменения в составе лейкограммы крови может быть рекомендовано как простой тест для адекватного выявления вяло текущего ревматизма с минимальными признаками ;
- в/ снижение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов / $P < 0,01$ / , их способность к РБТ на фитогемагглютинации / $P < 0,001$ / , снижение концентрации сывороточных иммуноглобулинов  $\gamma$  / $P < 0,005$ / ;
- г/ отрицательная /анергическая/ кожно-аллергическая проба на "р-антиген" /66,6%/ и положительная РСК на его обнаружение в моче /34%/ ;
- д/ при ЭКГ-исследовании, включая нагрузку в 50 Вт: блокада первой степени, в том числе скрытые ее формы /46,2%/ , депрессия сегмента S-T /33,3%/ , депрессия зубца Т /20%/ , предсердная /22,6%/ и желудочковая /14,2%/ экстрасистолы. Это указывает на то, что этот метод является необходимым для выявления вяло текущего ревматизма с минимальными признаками ревмокардита.



3. Включение нормального иммуноглобулина человека по 3 мл в лечебный и профилактический комплекс повышает абсолютное и относительное количество Т-лимфоцитов  $/P < 0,02-0,001/$  и их способности к РБГ  $/P < 0,001/$ , повышает концентрацию сывороточных иммуноглобулинов M и G  $/P < 0,05-0,001/$ ; повышает чувствительность микрофлоры к антибиотикам, значительно уменьшает частоту рецидивов, а также уменьшает у больных частоту острых респираторных заболеваний  $/P < 0,02/$ .

4. При наличии хронических очагов инфекции /тонзиллитов и др./ и нечувствительности микрофлоры к пенициллину или при повышенной и нему чувствительности организма оправдано в комплекс профилактического лечения ревматизма включение олететрина по 250 тыс. ЕД четыре раза в сутки в течение 10 дней.

5. В случаях отсутствия очагов инфекции включение антибиотиков в комплекс профилактики рецидивов ревматизма не оправдано.

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях своевременного выявления вялых форм ревматизма с минимальной степенью активности придавать должное значение тщательному изучению жалоб больных, проводить комплексное исследование с обязательным включением ЭКГ-исследования с дозированной физической нагрузкой в 50 Вт.

2. При определении степени активности ревматического процесса следует относиться к интерпретации данных лабораторных и биохимических исследований, судить о их показателях только по данным исследований в динамике.

3. В качестве антибактериального препарата /при отсутствии противопоказаний/ включать в комплекс профилактического лечения

олететрии по 250 тыс.ЕЩ четыре раза в сутки в течение 8-10 дней.

4. В комплекс профилактического лечения вводить иммуноглобулин по 3 мл/2 доз/ один раз в 10 дней, 3-4кратно, весной и осенью, а также при ангинах, гриппе, обострении хронических очагов инфекции /2-4 доз/.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Применение гамма-глобулина в лечении и профилактике ревматизма: Информационный листок. - К,1981 /в соавторстве с А.Ф.Ермалинским/.

2. О характере микробной флоры миндалин у больных ревматизмом и ее динамике в процессе профилактического лечения. - Журн. ушных, носовых и горловых болезней, 1984, № 6, с. 52 /в соавторстве с А.Ф.Ермалинским, В.Р.Савиным, В.В.Шульгой, Е.А.Губарь/.

3. Значение электрокардиографических исследований с дозированной физической нагрузкой в выявлении латентных и вялых форм ревматизма. - Врачебное дело, 1985, № 1, с. 49-52 /в соавторстве с А.Ф.Ермалинским, М.И.Макимьковой/.

4. О профилактике ревматизма. - Врачебное дело, 1985, № 7, с. 65-69 /в соавторстве с А.Ф.Ермалинским/.

5. О диагностике так называемых латентных и вялых форм ревматизма. - Врачебное дело, 1985, № 12, с. 47-53 /в соавторстве с А.Ф.Ермалинским/.