

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЛИТОВСКОЙ ССР

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

На правах рукописи

АРТИШЕВСКАЯ Нелли Ивановна

РЕВМОКАРДИТ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН
С ПОРОКАМИ СЕРДЦА

(клиника, диагностика, лечение, отдаленные результаты)

14.00.39 — Ревматология

14.00.01 — Акушерство и гинекология

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Вильнюс — 1982

Работа выполнена в Минском ордена Трудового Красного Знамени государственном медицинском институте.

Официальные оппоненты:

1. Доктор медицинских наук, профессор Эрялис П.С.
2. Доктор медицинских наук, профессор Михайлов А.А.
3. Доктор медицинских наук, профессор Каминская В.Т.

Ведущее учреждение — Институт ревматизма АМН СССР

Защита состоится *7 июня* 1982 г. в *15* часов на заседании Специализированного Ученого совета (Д 082.01.01) Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины Министерства здравоохранения Литовской ССР. 232000, г. Вильнюс, улица К.Пожелос, 18.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИ экспериментальной и клинической медицины МЗ Литовской ССР.

Автореферат разослан *3 мая*

1982 г.

Ученый секретарь Специализированного совета

к.м.н. Куртините Г.И.

Актуальность исследования. Сердечно-сосудистые заболевания у беременных женщин стоят на первом месте среди всей экстрагенитальной патологии и являются самой частой причиной материнской смертности. В структуре сердечно-сосудистой патологии беременные с ревматическими пороками сердца составляют подавляющее большинство. Распространенность ревматизма у беременных объясняется тем, что заболевание чаще встречается у женщин молодого, детородного возраста. Высокий процент беременных и рожениц с приобретенными пороками сердца обусловлен прежде всего расширением показаний к сохранению беременности у этих больных, успехами консервативного и хирургического методов лечения.

Интенсивные исследования акушеров-гинекологов позволили сформулировать четкие рекомендации по ведению беременности и методам родоразрешения больных с различными пороками сердца. Терапевтические же аспекты проблемы "Пороки сердца и беременность" до настоящего времени далеки от разрешения.

Многолетние наблюдения клиницистов за беременными с ревматическими пороками сердца определили основные факторы, обуславливающие возможность беременности или необходимость ее прерывания для больных с различным характером порока сердца, стадией недостаточности кровообращения, нарушениями сердечного ритма. Большинство исследователей относят развитие ревмокардита у больных с пороками сердца беременных к одному из главных моментов в определении прогноза для их жизни во время беременности, родов, раннего послеродового периода. Вопросы же диагностики активной фазы ревматизма у беременных женщин практически не разработаны, что подтверждается огромной разбежкой в частоте возникновения у них ревмокардита (по литературным данным от 2% до 55% и более). Изменения гомеостаза, свойственные беременности, проявляются отклонениями со стороны многих органов (в том числе сердечно-сосудистой системы) и ряда лабораторных показателей от принятых нормативов для небеременных женщин. Следовательно, разработка новых современных методов диагностики активной фазы ревматизма у беременных женщин является актуальной.

Значительную сложность представляет лечение различных проявлений ревматизма у беременных женщин, что обусловлено

прежде всего невозможностью применения некоторых лекарственных средств в различные сроки беременности в связи с тератогенным и эмбриотоксическим их действием, а также использования новых групп противоревматических препаратов до тех пор, пока не будет проверено временем их возможное отрицательное воздействие на плод. Кроме того, ряд медикаментозных препаратов оказывает влияние на течение беременности, следовательно, при их назначении следует учитывать возможность родоразрешения в ближайшие сроки или необходимость продолжения беременности. Вместе с тем в литературе отсутствуют рекомендации по дифференцированному лечению ревмокардита различной степени активности, не приводятся конкретные показания для назначения отдельных групп лекарственных средств, их сочетаний, курсовых доз противоревматических средств в зависимости от времени возникновения заболевания в различные trimestры беременности.

Цель исследования. Основной целью исследования является разработка диагностики, лечения и профилактики активной фазы ревматизма у обширного контингента беременных женщин.

Основные задачи исследования:

1. Изучить особенности клинического течения активной фазы ревматизма во время беременности.

2. Разработать вопросы лабораторной диагностики активной фазы ревматизма у беременных женщин, используя современные биохимические критерии различных степеней активности ревмокардита, в частности, компоненты гликопротеинов, гликозаминогликаны, некоторые лизосомальные ферменты сыворотки крови.

3. Определить наиболее рациональные методы дифференцированного лечения и профилактики различных проявлений ревматизма у беременных в зависимости от сроков беременности, используя в качестве показателей эффективности терапии непосредственные и отдаленные результаты.

4. Изучить влияние активной фазы ревматизма и нарушения гемодинамики, имевшихся во время беременности, на течение заболевания и состояние здоровья больных ревматизмом женщин в ближайшие 1-2 года после родов.

Научная новизна и практическое значение работы. В настоящей работе у больных ревматизмом беременных мы впервые:

провели одновременное исследование отдельных гликопротеинов, хондроитин-сульфатов и некоторых лизосомальных ферментов сыворотки крови;

установили диагностическую значимость ряда изученных показателей при ревмокардите;

определили уровень изменений показателей в процессе курса стационарного лечения беременных с различной степенью активности ревмокардита и в зависимости от использованных групп лекарственных средств;

сопоставили полученные результаты у больных беременных и небеременных женщин;

методом корреляционного анализа выявили взаимосвязи содержания в сыворотке крови отдельных гликопротеинов и бета-D-галактозидазы;

установили зависимость частоты активной фазы ревматизма через 1-2 года после родов от отсутствия или наличия ревмокардита во время беременности.

Кроме того, у здоровых беременных женщин провели комплексное исследование отдельных гликопротеинов, хондритинсульфатов и лизосомальных ферментов в сыворотке крови и определили нормативы этих показателей для различных триместров беременности.

Значительную степень новизны имеют данные об уровне сывороточных гликопротеинов, гликозаминогликанов и некоторых лизосомальных ферментов у больных ревматизмом, в частности, колебания их уровня в зависимости от степени активности, характера течения ревмокардита, стадии недостаточности кровообращения, курсовых доз основных групп противоревматических средств.

Отличительной чертой работы является комплексный подход к анализу лабораторных показателей — сопоставление данных, полученных у больных ревматизмом беременных с тремя контрольными группами женщин: больными ревматизмом небеременными, здоровыми беременными и женщинами-донорами.

Практическое значение работы определяется возможностью диагностики ревмокардита, контроля эффективности его лечения и конкретными рекомендациями для назначения основных противоревматических препаратов больным ревматизмом беременным в зависимости от степени активности заболевания и триместра беременности.

Реализация результатов исследования. Работа выполнена в клиниках 1-й госпитальной терапии, акушерства и гинекологии и ЦНИЛ Минского ордена Трудового Красного Знамени государственного медицинского института с 1970 г. по 1979 г. Результаты исследований изложены в 20 печатных работах.

Сделано 9 докладов на научных конференциях и съездах.

Разработанные методы диагностики ревмокардита и лечения различных проявлений ревматизма у беременных используются в клинике акушерства-гинекологии, 1 госпитальной терапии МГМИ, республиканском центре для беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также в клинике кафедры диагностики и госпитальной терапии Монгольского мединститута.

Выводы наших исследований используются при чтении лекций и проведении практических занятий кафедр 1 госпитальной терапии, акушерства и гинекологии Минского медицинского института, циклов усовершенствования врачей Монгольского мединститута.

Структура диссертации. Работа изложена на 282 страницах машинописи, иллюстрирована 46 таблицами. Библиография содержит 320 отечественных и 192 иностранных научных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Под наблюдением находилось 1019 женщин: 630 беременных больных ревматизмом, 185 больных ревматизмом, 120 здоровых беременных и 84 женщины-донора.

Помимо специальных исследований обследование больных проводилось с использованием комплекса общеклинических, лабораторных (общий анализ крови и мочи, электрофорез сывороточных белков, С-реактивный белок, связанные с белком сиаловые кислоты, титры антистрептолизина-О и антистрептогалактуронидазы) и инструментальных (электрокардиография, фонокардиография) методов. У больных ревматизмом беременных с учетом противопоказаний проводилось целенаправленное рентгенологическое обследование сердца. Отдаленные результаты лечения больных ревматизмом беременных женщин изучены с помощью анкеты, заполняемой при осмотрах больных в ближайшие 1-2 года после родов.

В сыворотке крови больных ревматизмом беременных и небеременных женщин изучены некоторые компоненты гликопротеинов и гликозаминогликанов: связанные с белком гексозы (метод L.Winzler, 1955), гексозамины (метод L.Elson, W.Morgan, 1933), дезоксисахара (метод Z.Diche, 1955), производные нейраминовой кислоты (метод L.Warren, 1959). Определялось содержание хондроитин-сульфатов (метод M.Nemeth-

Csoka, 1961), количество белка, связанного с углеводами (метод O.Lowry et al., 1951) после экстракции углеводсодержащих белков 5% раствором трихлоруксусной кислоты, активность церулоплазмينا (метод H.Ravin, 1961). Об уровне гликозаминогликанов в сыворотке крови больных ревматизмом судили по содержанию их специфического компонента — уроновых кислот (метод T.Bitter, H.Muir, 1962), которые определяли после ферментативного гидролиза углеводно-белковых комплексов сыворотки крови. Количество уроновых кислот выражали в мкг на 1 г сухой сыворотки.

Исследование активности некоторых лизосомальных ферментов проведено в сыворотке крови 196 больных ревматизмом беременных и 110 небеременных женщин. В сыворотке крови больных ревматизмом небеременных определена активность кислой фосфатазы (метод V.Spencer, 1959), бета-D-галактозидазы и бета-D-глюкозидазы (метод J.Conchie et al., 1959), кислых катепсинов (метод А.А.Покровского и А.И.Арчакова, 1968); у беременных исследовалась активность кислой фосфатазы и бета-D-галактозидазы.

В качестве контроля использованы данные, полученные при обследовании здоровых беременных и женщин-доноров в возрасте от 17 до 40 лет в осенне-зимний период. Все исследования проводились до и после курса стационарного лечения, с учетом основных групп лекарственных средств, а у беременных — и триместра беременности.

Результаты исследований и их обсуждение.

Из 630 больных ревматизмом беременных активная фаза заболевания диагностирована у 134 обследованных и неактивная — у 496 больных. Первичный ревмокардит был у 18 беременных (13% от общего числа беременных с ревмокардитом). По отношению ко всем больным ревматизмом беременным, находившимся на лечении и родоразрешении в специализированном акушерском отделении за время проведения наших исследований больные с активной фазой ревматизма составили 7,98%, что согласуется с данными ряда исследователей.

Первичный ревмокардит у беременных встречался в более молодом возрасте и протекал преимущественно с III и II степенями активности. Возвратный ревмокардит у обеих групп обследованных (беременных и небеременных) характеризовался, как правило, умеренной (II) и минимальной (I) степенями активности подострого и латентного течения заболевания. Однако у беременных женщины соотношения в выраженности ревмокардита более смещены в сторону минимальной активности процесса.

Так, если у больных ревматизмом небеременных III степень активности ревмокардита отмечена у 14,2%, то у беременных — лишь у 6,1%; II степень активности кардита примерно одинаково часто встречалась у обеих групп больных; I степень активности ревматического процесса наблюдалась у 30,7% небеременных и у 44,7% беременных женщин. Одним из факторов, обуславливающих такие особенности течения активной фазы ревматизма у беременных может быть феномен иммунологической толерантности, развивающийся при беременности, что связывают с гормональными сдвигами (Л.С.Волкова, 1970; В.В.Сперанский с соавт., 1970; П.В.Сергеев с соавт., 1971; G. Tatra et al, 1974; В.П.Лозовой с соавт., 1975), уменьшением как абсолютного количества Т-лимфоцитов, так и их активности (Л.А.Трунова с соавт., 1975; С.Д.Булиенко с соавт., 1976; M. Damber et al., 1977; П.И.Фогел, 1980), появлением в крови беременных субстанций, блокирующих проявления активности Т-лимфоцитов (В.И.Говалло с соавт., 1978).

У больных беременных женщин по сравнению с небеременными нами отмечена длительность клинико-лабораторных проявлений активной фазы ревматизма. Такое неблагоприятное течение ревматического процесса у беременных может быть обусловлено изменениями уровня простагландинов, свойственными беременности, так как некоторые простагландины участвуют в развитии и поддержании воспаления. Помимо этого, простагландины в зависимости от вида ткани и разновидности аденилциклазы могут стимулировать (что отмечается чаще) или ингибировать определенные циклические нуклеотиды, которые повышают проницаемость клеточных мембран и подавляют синтез коллагена (M. Bing et al, 1975; W. Brenner, 1975; R. Gorman et al., 1977; В. Baum et al., 1978). Приведенные особенности течения ревмокардита у беременных диктуют необходимость особого подхода к лечению этих больных.

Клапанные поражения сердца диагностированы у 609 беременных; у 51,2% больных был сочетанный митральный порок, у 10,8% — митрально-аортальные пороки сердца. Митральная коммиссуротомия в различные сроки до беременности проведена у 12 больных. За время беременности у 8 больных с сочетанным митральным пороком сердца определялось кровохарканье и приступы острой левожелудочковой недостаточности; во время родоразрешения или сразу же после родов острая левожелудочковая недостаточность возникла у 3 больных со стенозом левого атриовентрикулярного отверстия. Нарушения сердечного ритма

при электрокардиографическом исследовании выявлены у 24,1% беременных с активной фазой ревматизма и у 8,8% больных с неактивной фазой заболевания; гипертрофия различных отделов сердца определена у 54,4% больных беременных. Приведенные данные свидетельствуют о том, что обследован контингент тяжелых больных ревматизмом беременных. Самым частым (у 21% больных) сопутствующим заболеванием был хронический тонзиллит.

Характер изменений периферической крови у наблюдавшихся больных был обусловлен как основным заболеванием, так и беременностью. У здоровых женщин по сравнению с женщинами-донорами, начиная со II триместра беременности, найдено существенное уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина. Изменение количества лейкоцитов (умеренный лейкоцитоз) был лишь в III триместре; лейкоцитарная формула у здоровых беременных не отличалась от таковой у небеременных женщин. Скорость оседания эритроцитов в начале беременности (I триместр) соответствовала верхней границе нормы; начиная со II триместра беременности отмечено существенное увеличение этого показателя, особенно выраженное в конце беременности; ни в одном случае у здоровых беременных мы не наблюдали ускорения оседания эритроцитов более 35 мм в час.

При изучении показателей периферической крови у больных ревматизмом беременных с неактивной фазой заболевания по сравнению с показателями для здоровых беременных отклонений не выявлено.

Характер изменений периферической крови у беременных с активной фазой ревматизма определялся прежде всего степенью выраженности патологического процесса. По сравнению с беременными в неактивной фазе заболевания статистически достоверное уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина отмечено при всех степенях активности ревматизма у беременных в I триместре. Назначение противоревматической терапии в сочетании с симптоматическими средствами в 55% случаев приводило к исчезновению анемии через 4-5 недель.

При III степени активности ревматизма во все сроки беременности определялся умеренный лейкоцитоз, который исчезал, как правило, через 10-12 дней после назначения противоревматических средств. Изменений лейкоцитарной формулы у беременных с ревмокардитом не найдено.

Скорость оседания эритроцитов у беременных с максимальной (III) и умеренной (II) степенями активности ревматизма

была существенно увеличена по сравнению с больными в неактивной фазе заболевания во все сроки беременности; при I степени активности цифры не отличались от величины показателя контрольной группы. После проведенной в стационарных условиях в течение 6-8 недель комплексной противоревматической терапии наблюдалось некоторое снижение скорости оседания эритроцитов у беременных с III и II степенями активности ревматизма, однако у 76% больных перед выпиской уровень показателя не достигал контрольной группы.

У здоровых женщин при физиологически протекающей беременности по сравнению с донорами во II и III триместрах увеличивается содержание общего белка, отмечается диспротеинемия за счет уменьшения количества альбуминов и повышения альфа₁-, альфа₂- и гамма-глобулинов. У больных ревматизмом беременных с неактивной и активной фазами ревматизма существенных отличий в показателях протеинограммы по сравнению со здоровыми женщинами не получено, следовательно, эта реакция диагностической ценности для больных беременных не имеет.

При исследовании С-реактивного белка у здоровых беременных он обнаружен у 23% женщин, причем частота выявления положительной реакции была примерно одинаковой в различные триместры беременности. У беременных с неактивной фазой ревматизма С-реактивный белок определялся в 28,5% случаев. У беременных с активной фазой ревматизма положительная реакция выявлена у 82,3% женщин в начале заболевания; спустя 5-6 недель после лечения С-реактивный белок у 45,5% этих больных не определялся. То есть выявление С-реактивного белка у больных ревматизмом беременных имеет диагностическое значение при повторных исследованиях у одних и тех же больных.

Уровень связанных с белком силовых кислот в сыворотке крови здоровых беременных женщин, а также больных в неактивной фазе существенно не отличался от величины показателя для доноров. При активной фазе ревматизма у беременных, так же как и у небеременных женщин, уровень связанных с белком силовых кислот коррелировал со степенью активности и характером течения атаки ревматизма. У больных в любом сроке беременности с максимальной (III степени) и умеренной (II степени) активностью процесса найдено статистически достоверное повышение силовых кислот по сравнению с больными беременными в неактивной фазе заболевания; при минимальной (I степени) активности уровень показателя не отличался от контрольной группы.

Характер изменений связанных с белком гексоз, гексозаминов, дезоксисахаров, производных нейраминовой кислоты, церулоплазмينا, гликозаминогликанов, хондроитин-сульфатов, а также белка, связанного с углеводами, в сыворотке крови небере-

Таблица 1

**СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ГЛИКОПРОТЕИНОВ И ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ
АКТИВНОСТИ ВОЗВРАТНОГО РЕВМОКАРДИТА**

Показатели	Доноры	Больные ревматизмом			
		неактив- ная фаза	степень активности возвратного ревмокардита		
			III	II	I
Связанные с бел- ком гексозы (мг%)	108,7±1,8	112,6±5,8 P ₁ >0,05	162,3±10,2 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01	142,9±7,8 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01	138,4±7,6 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
Гексозамины (мг%)	105,3±2,5	104,7±6,5 P ₁ >0,05	153,0±13,2 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	138,9±4,9 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	109,0±5,0 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
Дезоксисахара (мг%)	9,5±0,2	12,9±0,7 P ₁ <0,01	17,4±1,0 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	15,5±1,1 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	14,8±0,9 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05
Производные нейра- миновой кислоты (мг%)	69,5±8,3	68,9±6,3 P ₁ >0,05	111,4±17,6 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	100,5±4,8 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	89,9±6,3 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
Гликозамино- гликаны (мкг/г)	107,4±4,0	134,6±5,7 P ₁ <0,001	192,3±8,1 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	157,2±9,1 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	140,4±11,7 P ₁ <0,001 P ₂ >0,1
Хондроитин- сульфаты (мг%)	51,0±1,1	31,7±2,8 P ₁ <0,001	38,8±3,8 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05	50,3±5,7 P ₁ >0,05 P ₂ <0,01	47,6±6,8 P ₁ >0,05 P ₂ <0,01
Церулоплазмин (ед.)	32,1±0,9	31,3±2,1 P ₁ >0,05	43,2±3,1 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01	38,8±2,5 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	33,4±2,8 P ₁ >0,05 P ₂ >0,05
Белок, связанный с углеводами (мг%)	58,3±2,4	80,9±1,9 P ₁ <0,001	98,7±7,8 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	90,4±8,2 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05	87,2±5,4 P ₁ <0,001 P ₂ >0,05

Примечание: P₁ - достоверность различий с донорами; P₂ - достоверность различий с больными в неактивной фазе ревматизма.

менных женщин с активной фазой ревматизма зависел от степени активности ревматического процесса (таблица 1). Максимальное повышение изученных показателей (кроме хондроитинсульфатов) было у больных при III степени и минимальное — при I степени активности первичного и возвратного ревмокардита. При обследовании больных до лечения с III степенью активности первичного и возвратного ревмокардита по сравнению с больными в неактивной фазе заболевания отмечено существенное увеличение в сыворотке крови связанных с белком гексоз, гексозаминов, дезоксисахаров, производных нейраминовой кислоты, церулоплазмينا, гликозаминогликанов и белка, связанного с углеводами. Названные показатели имеют столь же высокое диагностическое значение и для больных со II степенью активности ревматизма за исключением белка, связанного с углеводами. У больных с I степенью активности возвратного ревмокардита по сравнению с больными в неактивной фазе заболевания найдено существенное увеличение трех показателей — связанных с бел-

Таблица 2

СОДЕРЖАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ ГЛИКОПРОТЕИНОВ
И ХОНДРОИТИН-СУЛЬФАТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
ЗДОРОВЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Показатели	Доноры	Срок беременности		
		I триместр	II триместр	III триместр
Связанные с белком гексозы (мг%)	108,7±1,8	103,8±1,7 P>0,1	102,4±5,2 P>0,1	107,2±1,1 P>0,1
Гексозамины (мг%)	105,3±2,6	109,9±1,8 P>0,1	108,6±11,0 P>0,1	110,9±6,2 P>0,1
Дезоксисахара (мг%)	9,5±0,2	10,9±0,1 P<0,001	11,5±0,5 P<0,001	12,8±0,4 P<0,001
Производные нейраминовой кислоты (х%)	69,5±8,3	77,8±7,2 P>0,05	82,9±6,4 P>0,05	83,3±7,5 P>0,05
Хондроитин-сульфаты (мг%)	51,0±1,1	47,0±4,5 P>0,1	60,1±3,2 P<0,01	65,6±3,3 P<0,001
Церулоплазмин (ед.)	32,1±0,9	34,3±2,4 P>0,1	33,0±2,5 P>0,1	36,9±1,9 P<0,05
Белок, связанный с углеводами (мг%)	58,3±2,4	84,0±0,8 P<0,001	71,8±7,1 P>0,1	57,8±3,1 P>0,1

Примечание: P — достоверность различий с небеременными женщинами.

ком гексоз, производных нейраминовой кислоты и хондроитин-сульфатов, В отличие от больных возвратным ревмокардитом у больных первичным ревмокардитом 1 степени активности наблюдается статистически достоверное повышение в сыворотке крови дезоксисахаров.

При изучении отдельных компонентов гликопротеинов и хондроитин-сульфатов в сыворотке крови соматически здоровых беременных женщин найдены отклонения лишь некоторых показателей (таблица 2). По сравнению с небеременными у беременных женщин по все сроки беременности в сыворотке крови статистически достоверно увеличивается количество дезоксисахаров; начиная со II триместра беременности значительно возрастает уровень хондроитин-сульфатов; активность церулоплазмينا повышается лишь в III триместре; количество белка, связанного с углеводами, увеличено в I триместре беременности. Содержание же связанных с белком гексоз, гексозаминов и производных нейраминовой кислоты во все сроки физиологически протекающей беременности существенно не изменяется.

Проведенное нами исследование отдельных компонентов гликопротеинов и хондроитин-сульфатов в сыворотке крови беременных с активной фазой ревматизма впервые показало диагностическую их значимость для этих больных.

Величина отклонений изученных показателей зависела прежде всего от степени активности ревматического процесса (таблица 3). Во все триместры беременности максимальные цифры связанных с белком гексоз, производных нейраминовой кислоты и церулоплазмينا отмечена при III степени активности острого течения ревмокардита и менее выраженное повышение этих показателей, однако существенное по сравнению с беременными в неактивной фазе ревматизма, - при I степени активности ревмокардита. В отличие от больных ревматизмом небеременных у больных беременных при возвратном и первичном ревмокардите III и II степеней выраженности во все сроки беременности уровень гексозаминов в сыворотке крови не изменялся по сравнению с величиной показателя для беременных в неактивной фазе заболевания. При II степени активности возвратного ревмокардита у больных во все сроки беременности отмечено существенное нарастание уровня связанных с белком гексоз, дезоксисахаров, производных нейраминовой кислоты, церулоплазмينا.

Интерпретация выявленных изменений гликопротеинов и гликозаминогликанов сыворотки крови у больных ревматизмом беременных и небеременных женщин представляет большие трудности. Многие исследователи придерживаются точки зрения о том,

Таблица 3

**СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ ГЛИКОПРОТЕИНОВ И ХОНДРОИТИН-СУЛЬФАТОВ
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЗДОРОВЫХ И БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЗМОМ
БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

Показатели	здоровые беремен- ные	Больные ревматизмом			
		неактив- ная фаза	степень активности		
			III	II	I
i триместр беременности					
Связанные с белком гексозы (мг%)	103,8±1,7	98,1±6,0 P ₁ > 0,1	143,4±8,5 P ₂ < 0,01	138,1±5,4 P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,001	131,2±6,2 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001
Гексозамины (мг%)	109,9±1,8	121,2±7,6 P ₁ > 0,1	128,3±7,3 P ₂ > 0,1	126,4±4,5 P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,05	118,1±6,6 P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,05
Дезоксисахара (мг%)	10,9±0,1	12,0±0,9 P ₁ > 0,1	17,4±1,0 P ₂ < 0,05	17,0±1,1 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001	14,8±1,3 P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,1
Производные нейра- миновой -кислоты (мг%)	77,8±7,2	70,1±5,0 P ₁ > 0,1	101,6±4,8 P ₂ < 0,05	96,2±5,1 P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,01	92,3±5,0 P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,01
Хондроитин<сультфаты (мг%)	47,0±4,5	50,1±5,6 P ₁ > 0,1	—	49,0±2,7 P ₁ > 0,1 P ₂ > 0,1	53,0±3,8 P ₁ > 0,1 P ₂ > 0,1
Церулоплазмин (ед.)	34,3±2,4	39,5±2,4 P ₁ > 0,1	54,4±3,8 P ₂ < 0,05	52,4±5,5 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001	49,2±3,7 P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05
Белок, связанный с углеводами (мг%)	84,0±0,8	49,8±4,6 P ₁ < 0,001	—	72,1±6,2 P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,01	86,3±7,0 P ₁ > 0,1 P ₂ < 0,001
ii триместр беременности					
Связанные с белком гексозы (мг%)	102,4±5,2	99,0±3,8 P ₁ > 0,1	151,3±6,0 P ₂ < 0,01	146,2±5,1 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001	131,0±7,4 P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,001
Гексозамины (мг%)	108,6±11,0	108,7±5,8 P ₁ > 0,1	117,1±5,0 P ₂ > 0,1	114,2±7,5 P ₁ > 0,1 P ₂ > 0,1	109,3±8,1 P ₁ > 0,1 P ₂ > 0,1
Дезоксисахара (мг%)	11,5±0,5	12,3±0,8 P ₁ > 0,1	19,0±1,2 P ₂ < 0,01	17,3±0,9 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,01	16,1±1,0 P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,01
Производные нейраминовой кислоты (мг%)	82,9±6,4	80,6±7,4 P ₁ > 0,1	110,2±6,1 P ₂ < 0,01	108,6±5,7 P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,01	100,8±4,5 P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05

Продолжение таблицы 3

Показатели	здоровые беременные	Больные ревматизмом			
		неактивная фаза	степень активности		
			III	II	I
Хондроитин-сульфаты (мг%)	60,1±3,2	56,5±2,5 P ₁ >0,1	-	62,2±3,4 P ₁ >0,1 P ₂ >0,1	79,9±7,6 P ₁ <0,05 P ₂ <0,01
Церулоплазмин (ед.)	33,0±2,5	38,7±1,8 P ₁ >0,1	56,6±3,1 P ₂ <0,05	52,3±2,1 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	47,5±3,0 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05
Белок, связанный с углеводами (мг%)	71,8±7,1	59,0±3,2 P ₁ >0,1	-	70,4±5,3 P ₁ >0,1 P ₂ <0,05	79,4±4,8 P ₁ >0,1 P ₂ <0,01
Связанные с белком гексозы (мг%)	107,2±1,6	104,8±3,6 P ₁ >0,1	151,2±6,1 P ₂ <0,05	142,3±5,1 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001	129,5±5,2 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001
Гексозамины (мг%)	110,9±6,2	118,4±4,1 P ₁ >0,1	129,8±8,1 P ₂ >0,1	129,5±7,9 P ₁ >0,1 P ₂ >0,1	122,2±5,7 P ₁ >0,1 P ₂ >0,1
Дезоксисахара (мг%)	12,8±0,4	13,3±0,5 P ₁ >0,1	17,8±1,0 P ₂ <0,01	16,8±0,9 P ₁ <0,001 P ₂ <0,01	14,9±0,8 P ₁ <0,01 P ₂ >0,05
Производные псевдотартровой кислоты (мг%)	83,3±7,5	83,4±6,9 P ₁ >0,1	118,2±4,7 P ₂ <0,05	110,2±5,8 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05	109,5±6,5 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05
Хондроитин-сульфаты (мг%)	65,6±3,3	68,1±3,4 P ₁ >0,1	-	72,0±4,8 P ₁ >0,1 P ₂ >0,05	76,3±4,9 P ₁ >0,1 P ₂ >0,1
Церулоплазмин (ед.)	36,9±1,9	38,2±0,9 P ₁ >0,1	56,0±2,8 P ₂ <0,05	50,7±1,8 P ₁ <0,01 P ₂ <0,001	48,8±1,3 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05

Примечание: P₁ — достоверность различий со здоровыми беременными; P₂ — достоверность различий с беременными в неактивной фазе ревматизма.

что местом синтеза гликопротеинов является печень, и изменение их уровня в сыворотке крови при ряде заболеваний расценивается как результат неспецифической защитной реакции, направленной на повышение реактивности организма (Э.Г.Ларский, 1960; И.В.Цветкова, 1961; А.Ц.Анашавили, 1962; А.А.Тустановский, Ф.С.Баранова, 1964; Л.И.Слуцкий, 1969; В.Х.Панкина, 1974; В.Б.Слободин, 1977 и др.). Вместе с тем, изучение отдельных гликопротеинов сыворотки крови при различных заболеваниях печени показало, что не во всех случаях обширность и продолжительность повреждений паренхимы этого органа коррелирует с динамикой сывороточных белково-углеводных соединений. Нами, как и другими исследователями, не установлено существенных изменений уровня гликопротеинов в сыворотке крови больных с активной фазой ревматизма и недостаточностью кровообращения по сравнению с группой больных без декомпенсации, хотя нарушения функционального состояния печеночной паренхимы у больных активной фазой ревматизма установлено не только биохимическими, но и другими методами исследований (Е.М.Тареев, 1965; А. А.Лихачев с соавт., 1969; Г.П.Матвейков, С.С.Пшоник, 1976 и др.). Приведенные данные свидетельствуют о том, что уровень гликопротеинов в сыворотке крови определяется не только функциональным состоянием печени, но и другими факторами. Одним из возможных механизмов регуляции уровня сывороточных гликопротеинов является воздействие эндокринной системы.

О возможном влиянии женских половых гормонов на метаболизм гликопротеинов свидетельствуют клинические и экспериментальные данные, полученные при физиологической беременности и введении животным отдельных гормонов.

Стимуляцию метаболизма гликопротеинов эстрогенами экспериментально вызывали M.Endo, Z. Yosizawa, (1974), R.Horowitz (1969), W.Good et al., (1971), Л.М.Хелашвили (1974), Н.И.Морева (1975) считают, что изменения секреции эстрогенов в организме беременной приводят к повышению продукции гликопротеинов в печени или усилению их синтеза активно пролиферирующими тканями. В частности, возможность синтеза гликопротеинов амнионом, а также в организме плода, и поступление их в материнскую кровь выявлена I.Piukovich et al. (1969), D.Mazurkiewicz-Kilczewska (1971). В эпителии и фибробластах мезенхимы эмбриона E.Kratzsch, I.-R.Grygiel (1972) обнаружили высокую активность У Ф-глюкозодегидрогеназы — фермента, участвующего в обмене глюкуроновой кислоты; авторы не отрицают воз-

возможность поступления гликозаминогликанов зародыша в организм матери. Если такой механизм и имеет место, то происходит транспорт не готовых соединений, а их отдельных компонентов, ибо при физиологической беременности для больших молекул плацента не проницаема. В патологических ситуациях, в частности, при ревматизме, когда определяются структурные и функциональные дефекты плаценты, возможность попадания в кровь матери амниотических и плодных гликопротеинов и гликозаминогликанов возрастает, несмотря на то, что определена генетически обусловленная гетерогенность этих соединений для различных тканей (J.Spranger, H.Weidermann, 1970; Л.Г.Прокопенко, М.И.Равич-Шербо, 1974; А.Б.Зборовский, В.Ф.Мартемьянов, 1976 и др.). Нельзя отрицать и тканевое происхождение отдельных гликозаминогликанов и гексозаминов (последние являются наиболее широко распространенным компонентом биологических полисахаридов соединительной ткани) в сыворотке крови больных ревматизмом, несмотря на то, что нами и другими исследователями не установлено однонаправленности изменений этих соединений. В частности, увеличение в сыворотке крови гликозаминогликанов и гексозаминов наблюдалось у больных с III и II степенями активности ревматического процесса. При выяснении возможной взаимозависимости этих показателей выявлена положительная корреляционная зависимость ($r = +0,69$) лишь у больных с максимальной выраженностью ревматизма; при II степени активности найдена недостоверная положительная ($r = +0,15$), а при минимальной — недостоверная отрицательная корреляция ($r = -0,20$). Уровень хондроитинсульфатов в сыворотке крови был максимально повышен у больных с I степенью активности ревматического процесса. В отличие от небеременных женщин у больных ревматизмом беременных уровень гексозаминов в сыворотке крови не изменялся даже при III степени активности заболевания, что может быть обусловлено, по-видимому, изъятием данного соединения из общего пула на реализацию усиленных биосинтетических процессов, что свойственно беременности. Это предположение подтверждается данными I.Piukovich, J.Morvay (1974) об уменьшении во время беременности, особенно в ранние ее сроки, экскреции оксипролина.

Особое место в регуляции обменных процессов в соединительной ткани занимают глюкокортикоидные гормоны. Экспериментально доказано, что под влиянием кортизола и его аналогов угнетается биосинтез гликозаминогликанов. Однако исследования М.Н.Приваленко, Л.Н.Денисова (1975) свидетельствуют о том,

что направленность изменений уровня гликозаминогликанов сыворотки крови при лечении активной фазы ревматизма глюкокортикоидами зависела от их курсовой дозы: при применении 300 мг преднизолона содержание уоновых кислот снижалось, при использовании меньшей дозы наблюдалось увеличение гликозаминогликанов.

При исследовании гликозаминогликанов, хондроитин-сульфатов и гексозаминов в сыворотке крови после проведенной в стационарных условиях комплексной противоревматической терапии у больных активной фазой ревматизма нами установлено следующее. У группы больных, леченных салицилатами, антибиотиками, пиразолоновыми и аминохинолиновыми средствами, наблюдалось статистически достоверное уменьшение гликозаминогликанов сыворотки крови, существенное повышение хондроитин-сульфатов и незначительное снижение гексозаминов. У группы больных, получавших помимо салицилатов глюкокортикоидные гормоны (курсовая доза преднизолона 200-220 мг) отмечены аналогичные изменения названных показателей. При повторном обследовании больных ревматизмом беременных, леченных преднизолоном (курсовая доза 300-320 мг), или без него, получены идентичные результаты - статистически достоверное увеличение в сыворотке крови хондроитин-сульфатов и отсутствие изменений гексозаминов. Следовательно, нами не выявлено однонаправленности изменений показателей, характеризующих основное вещество соединительной ткани, при применении глюкокортикоидных гормонов у обследованных больных ревматизмом.

Определенный интерес представляют полученные нами данные об уровне хондроитин-сульфатов и гексозаминов в сыворотке крови здоровых беременных в связи с имеющимися в литературе противоречивыми сведениями о влиянии половых гормонов на отдельные компоненты соединительной ткани; большинство исследователей находили стимулирующее действие эстрогенов на метаболизм гликозаминогликанов (F.Dugan et al., 1968; M.Endo, Z.Yosizawa 1974; K.Boyer, J.France, 1976). Наши исследования свидетельствуют о том, что изменения уровня хондроитин-сульфатов и гексозаминов сыворотки крови находятся в зависимости от срока беременности, а, следовательно, по-видимому, от уровня эстрогенов.

Изучение воздействия специфических для беременности гормонов на состояние соединительной ткани не проводилось.

Таким образом, приведенные данные литературы, а также результаты собственных исследований, свидетельствуют о не-

однозначности изменений отдельных компонентов соединительной ткани у одного и того же больного, что обусловлено многообразием причин и механизмов, вызывающих нарушения метаболизма гликозаминогликанов. Определенная роль в этом принадлежит помимо приведенных выше факторов, по-видимому, декоординированности ферментных систем, осуществляющих синтез и распад этих соединений. К сожалению, в литературе отсутствуют сведения об активности специфических ферментов (кроме некоторых лизосомальных гидролаз), участвующих в биосинтезе и катаболизме гликопротеинов и гликозаминогликанов у больных ревматизмом или другими коллагеновыми заболеваниями. К предположению о нарушениях взаимодействий ферментных систем, участвующих в обмене аминокислот у больных коллагенозами, пришли А.С.Кайнова, А.Н.Квятковская (1965), И.И.Гончарик, Л.А.Гончарик (1969), Г.Х.Довгялло с соавт. (1969), А.С.Кайнова (1974); авторы считают, что неполноценность ферментных систем, участвующих в окислении фенилаланина и тирозина у этих больных, может быть врожденной или приобретенной.

Можно надеяться, что в недалеком будущем схема функционирования основного вещества соединительной ткани будет установлена, что в свою очередь позволит создать систему ее регулирования как в норме, так и при патологии. Но уже и сейчас изучение гликопротеинов и гликозаминогликанов в сыворотке крови больных ревматизмом достаточно объективно позволяет оценивать степень активности заболевания и эффективность проводимой терапии. Нашими исследованиями впервые доказана диагностическая ценность этих показателей и для обширного контингента больных ревматизмом беременных женщин, для которых активный ревматический процесс является одним из главных факторов, определяющих прогноз для жизни, а также состояние здоровья в ближайшее время после родов.

Проведенные нами исследования активности некоторых лизосомальных ферментов в сыворотке крови больных ревматизмом свидетельствуют об отсутствии зависимости направленности изменений величин этих показателей у больных с одинаковой степенью активности ревматического процесса (таблица 4). Наибольшие отклонения по сравнению с контрольными группами выявлены в величине бета-D-галактозидазы - при всех степенях активности патологического процесса установлено существенное нарастание активности данного фермента. Активность бета-D-глюкозидазы повышалась при II и I степенях выраженности

ревмокардита. Отклонения бета- D-галактозидазы и бета-D-глюкозидазы в сыворотке крови происходили однонаправленно — максимальная активность ферментов определялась у больных с минимальной выраженностью процесса. При изучении корреляционной зависимости между величинами этих ферментов у больных с различной степенью активности ревмокардита получены следующие данные: при III степени активности $r = +0,51$, при II $r = +0,80$, при I степени активности $r = +0,81$.

Увеличение кислых катепсинов в сыворотке крови по сравнению с больными в неактивной фазе заболевания определялось у больных с III и II степенями активности; активность кислой фосфатазы нарастала лишь у больных с максимальной (III степени) активностью ревмокардита.

Следовательно, у больных с одинаковой степенью выраженности ревматического процесса выявлено избирательное увеличение активности лишь определенной группы лизосомальных ферментов сыворотки крови, в частности, у больных со II и I степенями активности кардита определялась наибольшая активность бета-D-галактозидазы и бета-D-глюкозидазы.

При изучении лизосомальных ферментов в сыворотке крови здоровых беременных получены следующие данные: некоторое снижение активности кислой фосфатазы в I триместре с последующей нормализацией показателя, и статистически достоверное увеличение активности бета-D-галактозидазы в III триместре беременности.

При изучении активности кислой фосфатазы и бета-D-галактозидазы в сыворотке крови больных ревматизмом беременных получены следующие результаты (таблица 5). Закономерных изменений уровня кислой фосфатазы у этих больных во все сроки беременности не найдено; активность бета-D-галактозидазы статистически достоверно увеличивалась, причем, максимальные цифры были характерны для беременных с I степенью выраженности ревмокардита.

Изменение активности лизосомальных ферментов как в тканях, так и в сыворотке крови при различных патологических состояниях и приобретенных заболеваниях, в том числе и при коллагеновых, обусловлено многими факторами и является вторичным, в отличие от врожденных лизосомальных болезней, возникающих вследствие первичной генной мутации.

Регуляция ферментных систем в клетке во многом определяется прочностью их связывания с мембранами, а также проницаемостью мембран. Накоплены многочисленные эксперимен-

Таблица 4

АКТИВНОСТЬ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ АКТИВНОСТИ ВОЗВРАТНОГО РЕВМОКАРДИТА

Показатели	Доноры	Больные ревматизмом			
		неактивная фаза	степень активности возвратного ревмокардита		
			III	II	I
Кислая фосфатаза (мкг/час/мл)	60,0±6,0	43,2±5,4 P ₁ < 0,05	70,8±6,0 P ₁ > 0,1 P ₂ < 0,01	48,0±5,4 P ₁ > 0,1 P ₂ > 0,1	49,8±5,4 P ₁ > 0,1 P ₂ > 0,1
Бета- D-галактозидаза (мкг/час/мл)	46,0±4,0	36,0±5,4 P ₁ > 0,05	72,9±4,5 P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,001	75,6±4,5 P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,001	98,1±5,4 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001
Бета- D-глюкозидаза (мкг/час/мл)	31,0±0,8	32,9±0,9 P ₁ > 0,1	32,6±1,1 P ₁ > 0,05 P ₂ > 0,1	47,3±1,0 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001	51,8±1,3 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001
Кислые катепсины (мкг/час/мл)	13,2±2,4	70,8±10,2 P ₁ < 0,001	184,8±49,8 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,05	128,4±25,2 P ₁ < 0,01 P ₂ < 0,05	99,6±28,8 P ₁ < 0,01 P ₂ > 0,1

Примечание: P₁ – достоверность различий с донорами; P₂ – достоверность различий с больными в неактивной фазе ревматизма.

Таблица 5

АКТИВНОСТЬ ЛИЗОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ БЕРЕМЕННЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ АКТИВНОСТИ ВОЗВРАТНОГО РЕВМОКАРДИТА

Показатели	Здоровые беременные	Больные ревматизмом (I триместр)		
		неактивная фаза	степень активности возвратного ревмокардита	
			II	I
Кислая фосфатаза (мкг/час/мл)	44,0±6,0	43,2±5,4 P ₁ > 0,1	41,4±6,0 P ₁ > 0,1 P ₂ > 0,1	45,0±6,0 P ₁ > 0,1 P ₂ > 0,1
Бета- D-галактозидаза (мкг/час/мл)	49,5±4,5	51,3±4,5 P ₁ > 0,1	88,2±5,4 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001	103,4±4,5 P ₁ < 0,001 P ₂ < 0,001

Примечание: P₁ – достоверность различий со здоровыми беременными; P₂ – достоверность различий с беременными в неактивной фазе ревматизма.

тальные данные о проницаемости лизосомальных мембран для различных соединений, о лабилизирующем и стабилизирующем действии на лизосомальные мембраны многих факторов и веществ. Вопросы эти имеют большое практическое значение, ибо связаны с выяснением действия ряда лекарственных средств, возможных механизмов патогенеза заболеваний. К веществам, вызывающим первичное повреждение и даже полное разрушение структуры лизосомальных мембран, относятся витамины Д и Е, ультрафиолетовое облучение, экзогенная белковая недостаточность. Из этих теоретических исследований вытекает необходимость и обоснованность применения у больных ревматизмом беременных в лечебных дозах витаминов Д и Е, дефицит которых развивается во время беременности и лактации даже у соматически здоровых женщин; рациональным является и диета с повышенным содержанием белка. Проведение же ультрафиолетового облучения, которое используется с профилактической целью во время беременности, для больных ревматизмом женщин вряд ли целесообразно.

Многочисленными исследованиями показано выраженное стабилизирующее влияние на мембраны лизосом глюкокортикоидных гормонов (G.Weissmann, J.Dingle, 1961; De Duve et al., 1962; A.Kyaw, 1972; I.Floman, U.Zor, 1976; В.И.Луговой с соавт., 1977 и др.). При обследовании больных активной фазой ревматизма после проведенного в стационарных условиях комплексного противоревматического лечения с применением преднизолона в курсовой дозе 200-220 мг отмечены изменения активности изучавшихся ферментов. Так, при III степени активности ревмокардита существенных колебаний бета-D-галактозидазы, бета-D-глюкозидазы и кислых катепсинов выявить не удалось как у группы больных, получавших глюкокортикоидные гормоны, так и леченных другими противоревматическими средствами. У больных с I и II степенями активности ревматизма найдено существенное уменьшение активности гидролаз у группы больных, леченных различными лекарственными препаратами; активность кислых катепсинов уменьшалась незначительно. Степень изменений активности ферментов у сравниваемых групп больных была одинаковой, причем, ни один из этих ферментов, как правило, не достигал величины показателя для больных с неактивной фазой ревматизма несмотря на благоприятный клинический эффект лечения. Изменений кислой фосфатазы в сыворотке крови больных с активной фазой ревматизма после лечения не найдено. Аналогичные результаты получены и для больных ревматизмом беременных, получавших в III триместре в

комплексе с другими противоревматическими средствами глюкокортикоидные гормоны (курсовая доза преднизолона 300-320 мг) - различий в активности бета-D-галактозидазы - и кислой фосфатазы в сыворотке крови беременных, получавших и не получавших преднизолон, выявить не удалось.

Кажущееся противоречие между данными о стабилизирующем действии глюкокортикоидных гормонов на лизосомальные мембраны и отсутствием существенных изменений лизосомальных ферментов в сыворотке крови больных ревматизмом при применении преднизолона, несмотря на хороший клинический эффект лечения, может быть объяснено многими факторами, основными из которых, по нашему мнению, являются следующие. Во-первых, использованные в экспериментальных условиях дозы кортикостероидных гормонов, вызывавшие отчетливую стабилизацию мембран лизосом, значительно превышали фармакологические концентрации. Во-вторых, доказана возможность "утечки" кислой фосфатазы (мембраносвязанной и растворенной форм) через структурно неповрежденные лизосомальные мембраны, следовательно, применение глюкокортикоидных гормонов несмотря на специфическое действие на мембраны могло не сказываться на уровне данного фермента в сыворотке крови. В-третьих, отсутствует параллелизм в величинах активности ферментов в сыворотке крови и тканях, т. е. на фоне высокой ферментативной активности в тех или иных тканях гиперферментемия в сыворотке крови может не определяться, и наоборот. В-четвертых, наличие многих неучтенных факторов, способных оказывать действие на мембраны лизосом, ибо, как отмечают De Duve et al. (1964), соединений, лабилизирующих лизосомальные мембраны, гораздо больше, чем соединений, способствующих их стабилизации.

Определенный интерес о возможных механизмах изменений активности лизосомальных ферментов у больных ревматизмом и здоровых беременных представляют сведения о влиянии других гормонов на лизосомальные мембраны. Исследованиями G. Weissmann (1964) доказано дестабилизирующее мембраны лизосом действие прогестерона, прегнандиола, эстрадиола. C. Szego et al. (1971) установлено, что введение эстрадиола в физиологических дозах крысам-самкам с удаленными яичниками приводит к выраженной лабилизации мембран лизосом ткани матки и препуциальных желез, не оказывая какого-либо действия на лизосомы, выделенные из других тканей этих животных. На основании полученных результатов авторы предложили концепцию о

существовании органов-мишеней, лизосомы которых высоко чувствительны к действиям стероидов, оказывающих на органеллы этих органов специфическое, избирательное действие, заключающееся в дестабилизации их мембран. К аналогичным выводам о дестабилизирующем мембраны лизосом клеток матки действии эстрадиола пришли А.И.Майский, С.Б.Середенин (1971), В. Gustavii (1975).

Заметное повышение в сыворотке крови с увеличением срока беременности активности гиалуронидазы, бета-глюкуронидазы отмечают D.Platt, M.Platt (1969), объясняя гиперферментемию в сыворотке крови высокой их активностью в плаценте и плодных мембранах. Возможность поступления ферментов из этих органов в кровь больных ревматизмом беременных косвенно подтверждается определением в крови термостабильной фракции щелочной фосфатазы - изоэнзима, специфичного для ткани плаценты.

К.Nempel et al. (1970) обнаружено, что сыворотка крови беременных женщин стабилизировала мембраны лизосом лейкоцитов против литического действия детергента тритона X-100. Этот эффект не наблюдался при добавлении к лизосомам сыворотки небеременных женщин и не зависел от присутствия повышенных количеств кортикостероидов. На основании этого авторы делают вывод о наличии в сыворотке крови беременных какого-то фактора, стабилизирующего мембраны лизосом лейкоцитов.

Воспаление, сопровождающееся защитной реакцией макрофагов, характеризуется активацией лизосомального аппарата и входящих в его состав кислых гидролаз (G.Weissmann, 1966; А.А.Покровский, В.А.Тутельян, 1976 и др.) Следовательно, на высоте воспаления можно было ожидать наибольшее повышение активности лизосомальных ферментов. Однако найденное нами минимальное отклонение бета-D-галактозидазы и бета-D-глюкозидазы у больных с III степенью активности ревматического процесса, исследования А.С.Кайновой (1972), М.Н.Приваленко (1972) активности кислых протеиназ и гиалуронидазы, а также данные Т.А.Астаховой с соавт. (1974) об уровне кислой фосфатазы в сыворотке крови, которые также отметили наименьшие отклонения названных ферментов у группы больных ревматизмом с максимальной активностью заболевания, находятся в противоречии с приведенными выше данными. Одной из возможных причин таких несоответствий может быть, по-видимому, наличие в сыворотке крови больных с активной фазой

ревматизма повышенных количеств гликозаминогликанов, являющихся эндогенными ингибиторами некоторых лизосомальных ферментов (R. Bianchi, D. Cook, 1964; В.П.Торбенко, Б.С.Касавина, 1977; A. Rushton, G. Dawson, 1977). По данным А.С.Кайновой с соавт. (1978), у больных с максимальной степенью активности ревматизма наблюдается увеличение компонентов гликозаминогликанов, а активность кислых гидролаз не отличается от показателей для здоровых людей. Проведенное нами изучение корреляционной зависимости между уровнем бета-D-галактозидазы, бета-D-глюкозидазы и гликозаминогликанов сыворотки крови больных с III степенью активности ревматизма выявило достоверную отрицательную корреляцию между активностью этих ферментов и уроновыми кислотами (соответственно $r = -0,82$ и $r = -0,61$).

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что активность лизосомальных ферментов определяется большим числом факторов, не все из которых изучены у больных ревматизмом. Следовательно, говорить на сегодняшний день определенно о механизмах изменений активности изучавшихся лизосомальных ферментов, пожалуй, преждевременно. Вместе с тем, выполненные исследования свидетельствуют о том, что у данной категории больных происходит изменение метаболических реакций с освобождением аллостерических эффекторов; к ним, в частности, относятся эндогенные ингибиторы и активаторы ферментов. Нарушения иммуногенеза при ревматизме в свою очередь вновь приводят к патологическому эффекту в функционировании названных систем. А для больных ревматизмом беременных женщин существенны также нарушения гормонального равновесия, особенности синтеза простагландинов, воздействие плаценты и развивающегося плода.

Проведенное изучение некоторых лизосомальных ферментов, гликопротеинов и гликозаминогликанов в сыворотке крови больных ревматизмом беременных и небеременных женщин с различной выраженностью и характером течения активной фазы заболевания подтверждают данные А.С.Кайновой, М.Н.Привалейко (1972), А.С.Кайновой с соавт. (1978) о преобладании катаболических реакций у больных с латентным течением ревматизма, что определяет неблагоприятный исход заболевания у этих больных. Особенности нейро-эндокринной регуляции (генетически обусловленным или приобретенным) принадлежит, по-видимому, "существенная роль в формировании варианта течения ревматизма" (А.С.Кайнова с соавт., 1978).

Медикаментозное лечение больных ревматизмом женщин во время беременности и в послеродовом периоде представляет определенные трудности, обусловленные прежде всего возможным отрицательным действием лекарственных средств на плод.

Выбор того или иного препарата и их сочетаний, а также длительность применения у обследованных беременных с активной фазой ревматизма определялись: 1) сроком беременности; 2) особенностями проявлений ревмокардита; 3) возможностью родоразрешения в ближайшие сроки или необходимостью продолжения беременности; 4) динамикой клинико-лабораторных показателей активности ревматизма.

Аспирин для лечения активной фазы ревматизма нами применялся у всех беременных. Для больных первичным ревмокардитом III и II степеней активности в любом сроке беременности начальная суточная доза препарата составляла 4,0; затем дозировка постепенно уменьшалась (на 1,0 в сутки каждые 2-3 недели); минимальная суточная доза аспирина составляла 2,0. Применение препарата у больных возвратным ревмокардитом проводилось по аналогичной методике за исключением сроков изменений суточной дозы, которая при II и I степенях активности ревмокардита на фоне подострого и латентного течения снижалась медленнее.

Продолжительность и частота стационарного лечения беременных с активной фазой ревматизма (а следовательно, и приема салицилатов) была различной в зависимости от срока начала ревмоатаки, состояния гемодинамики и эффективности проводимой терапии. При первичном ревмокардите, диагностированном в I триместре беременности, продолжительность первой госпитализации составляла $35,0 \pm 5,7$ дня. Повторная госпитализация этих больных обязательно проводилась во II триместре беременности, продолжительность ее равнялась $30,5 \pm 7,0$ дней; затем беременные поступали в стационар за 2-3 недели до родов. При возвратном ревмокардите, возникшем в I триместре, продолжительность стационарного лечения была большей: первый раз $40,8 \pm 10,0$ дней, последующие госпитализации (во II и III триместрах) от 35 до 45 дней. Для проведения родоразрешения больные возвратным ревмокардитом на фоне сложных пороков сердца госпитализировались за 4-5 недель до предполагаемого срока родов. По такому же принципу салицилатами лечились 61% больных первичным и возвратным ревмокардитом, развившимся во II триместре беременности. Курсовая доза аспирина за время беременности для этих больных составляла 180,0-220,0.

При возникновении возвратного ревмокардита в III триместре беременности 27 женщин с сочетанным митральным и митрально-аортальным пороками сердца лечились в стационаре без перерыва в течение 70-85 дней, вплоть до родоразрешения, в связи с упорством декомпенсации. Курсовая доза аспирина у них также составила 180,0-220,0.

У всех беременных аспирин отменялся за 10-14 дней до родов в связи с его влиянием на биосинтез простагландинов группы F и E, что приводит к удлинению срока беременности и продолжительности родов (Л.С.Персианинов с соавт., 1971; М.А.Ботвин, Е.А.Чернуха, 1976; А.Н.Кудрин, Д.Д.Иванов, 1977), а также влиянием на свертывающую систему крови (Р.И.Аверина, Б.Е.Вотчал, 1971; Г.В.Андреев с соавт., 1976; А.Б.Зборовский, В.А.Скворцов, 1978).

Назначение аспирина после родов для продолжения лечения по поводу активной фазы ревматизма, возникшей во время беременности, проводилось строго дифференцированно в зависимости от времени приема препарата до родов и клинико-лабораторных проявлений активности процесса. Чаще всего больным, у которых ревмокардит диагностирован в I и II триместрах беременности, в послеродовом периоде аспирин не назначался, что делало возможным для родильниц кормление ребенка грудью. Всем больным, у которых активная фаза ревматизма определялась в III триместре беременности, со вторых суток после родов вновь назначался аспирин, причем, в большей дозировке, чем больные получали за 2 недели до родов. Кормление ребенка грудью этим родильницам, как правило, запрещалось, и для дальнейшего лечения из акушерского отделения они переводились в терапевтические стационары.

Осложнений от приема аспирина у наблюдавшихся беременных не было.

Для профилактического лечения в послеродовом периоде аспирин назначался 22,5% родильницам.

Пиразолоновые препараты для лечения активной фазы ревматизма применены нами у 28,3% беременных и родильниц. Назначался аналгин (2,0 в сутки) или реопирин (3 таблетки в сутки) в течение 5-8 дней в начале лечения ревмокардита во II и III триместрах беременности. У 8% родильниц пиразолоновые препараты применены для профилактики ревмокардита.

Для борьбы со стрептококковой инфекцией у 76% беременных с активной фазой ревматизма в начале лечения использован пенициллин по 1500000 ME в сутки внутримышечно в течение

7-8 дней. Вторичная профилактика ревматизма в течение всей беременности и в послеродовом периоде бициллином-5 проведена у 10 женщин с хроническим декомпенсированным тонзиллитом. С этой же целью антибиотики назначались 12% родильниц.

После проведенной в стационарных условиях в течение 5-6 недель комплексной противоревматической терапии (салицилаты, антибиотики, комплекс витаминов С, В₁, В₆, а у некоторых больных и пиразолоновых средств) наблюдались следующие изменения изученных лабораторных показателей. У беременных с любой степенью активности ревмокардита отмечена нормализация в сыворотке крови связанных с белком гекзос и дезокси-сахаров (при повышении этого показателя до лечения у больных с III и II степенями активности ревмокардита). Содержание производных нейраминовой кислоты и церуплазмينا в сыворотке крови после лечения у всех больных несколько снижалось, но превышало показатели контрольной группы. Активность кислой фосфатазы и бета-D-галактозидазы в сыворотке крови беременных с ревмокардитом после курса стационарного лечения существенно не изменялась. Скорость оседания эритроцитов у беременных с III и II степенями активности ревмокардита при повторном исследовании по сравнению с исходным уровнем снижалась, однако у 76% больных СОЭ не достигала контрольной группы. Все это обуславливало необходимость продолжения лечения беременных с ревмокардитом в амбулаторных условиях и повторных госпитализаций.

Лечение активной фазы ревматизма глюкокортикоидными гормонами в сочетании с аспирином и антибиотиками проведено у 23 беременных (во II и III триместрах беременности). Показаниями для назначения глюкокортикоидных гормонов в исключительных случаях беременным с первичным (курсовая доза преднизолона 250-280 мг) и возвратным (курсовая доза преднизолона 300-320 мг) ревмокардитом была недостаточная эффективность противоревматической терапии другими лекарственными средствами, а также выраженные клинические проявления заболевания. Все беременные, получавшие преднизолон, принимали оротат калия в качестве препарата анаболического действия, а также другие препараты калия.

Динамика изученных компонентов гликопротеинов, хондроитин-сульфатов и лизосомальных ферментов в сыворотке крови после проведенной в стационарных условиях противоревматической терапии с использованием глюкокортикоидных гормонов была идентичной с больными ревмокардитом беременными, ко-

торые лечились без применения преднизолона. В связи с тем, что ряд лабораторных тестов после курсовой дозы глюкокортикоидов у беременных с ревмокардитом не нормализовалось, после отмены преднизолона проводилась терапия другими антиревматическими средствами в стационарных и поликлинических условиях с учетом срока беременности. При необходимости продолжения лечения ревмокардита глюкокортикоидными гормонами у родильниц доза преднизолона увеличивалась (по сравнению с принимаемой перед родами), как правило, на 5 мг с последующим снижением в зависимости от эффективности проводимой терапии. Помимо других антиревматических средств всем родильницам, принимавшим глюкокортикоидные гормоны, для профилактики обострения очаговой инфекции назначались антибиотики. Кормление ребенка грудью этим больным не разрешалось, и для дальнейшего лечения все родильницы, принимавшие преднизолон, были переведены в терапевтические отделения. Осложнений при применении преднизолона не наблюдалось, не отмечено и тератогенного его действия на плод у обследованных беременных.

Повреждающее действие любых неблагоприятных факторов (в том числе и медикаментозных средств) на эмбрион и плод зависит не только от силы воздействия этих факторов, но и от длительности назначения препаратов и срока беременности (В.И. Бодяжина, 1963; А.Г. Пап с соавт., 1966; А.П. Дыбан, 1967; Л.С. Персианинов, 1976 и др.). Из этого вытекает необходимость наличия неоспоримых показаний для назначения медикаментозных препаратов на продолжительное время в любом сроке беременности и кормящим женщинам. То есть проведение круглогодичной или сезонной профилактики рецидивов ревматизма у беременных возможно, в крайнем случае, начиная со II триместра беременности. Вместе с тем, не доказано профилактическое действие ацетилсалициловой кислоты при назначении ее в неактивную фазу ревматизма (В.А. Насонова с соавт., 1976); вторая половина беременности, естественно, не у всех женщин приходится на осенне-весенний период.

Исходя из вышеизложенного, мы считали более рациональным для всех беременных не проведение классических схем сезонной бициллино-медикаментозной профилактики ревматизма, а применение антибиотиков и салицилатов со II триместра беременности для лечения ангин у больных ревматизмом, а также назначение аспирина при острых респираторных заболеваниях. То есть проведение профилактических мероприятий в ситуациях, ког-

да возникают конкретные условия для рецидива заболевания (В.А.Насонова с соавт., 1976). Кроме того, к профилактическим мероприятиям следует отнести и санацию очагов инфекции, которая по показаниям проводилась всем беременным во время госпитализаций или в поликлинических условиях.

Важное значение для профилактики не только активной фазы ревматизма, но и недостаточности кровообращения имеет разработанное в нашей стране поэтапное клинико-поликлиническое наблюдение за беременными с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, предусматривающее стационарное обследование и лечение с применением симптоматических средств (комплекс витаминов С, В₁, В₆, фолиевая кислота, кокарбоксылаза, АТФ и др.) всех больных не менее 3 раз за время беременности, в том числе госпитализацию за 2 недели до предполагаемого срока родов. Об эффективности применявшихся нами методов бициллино-медикаментозной профилактики рецидивов ревматизма свидетельствует тот факт, что ни у одной больной из 103 беременных, находившихся под наблюдением и леченных по приведенной методике, не развилась активная фаза ревматизма. После родов с целью профилактики рецидива ревматизма противоревматические средства применены у 30,5% родильниц. Среднее пребывание больных с неактивной фазой ревматизма после родов в акушерском отделении составило 16,3±3,2 дня.

По мере накопления опыта по применению новых противоревматических средств и испытания временем их возможного тератогенного и эмбриотоксического действия, несомненно, арсенал используемых препаратов для лечения ревмокардита у беременных будет расширяться. Однако названные группы лекарственных средств и в дальнейшем будут применяться для лечения ревматизма у беременных. залогом эффективности лечения этих больных является не только увеличение количества используемых препаратов, но выбор наиболее адекватных средств и дозировок в зависимости от проявлений заболевания и сроков беременности, то есть назначение строго индивидуализированной терапии.

Медикаментозная терапия гемодинамических нарушений у больных ревматизмом беременных проводилась дифференцированно в зависимости от стадии недостаточности кровообращения и срока беременности.

При недостаточности кровообращения I стадии во все сроки беременности сердечные гликозиды и мочегонные средства не назначались; с наступлением второго периода родов роженицам

с выраженной тахикардией однократно внутривенно вводился коргликон или строфантин и кокарбоксилаза.

Недостаточность кровообращения IIА стадии наблюдалась у 104 больных женщин. Для лечения декомпенсации у этих больных требовалось назначение медикаментозных средств на длительное время; выбор препаратов определялся сроком беременности, в частности, предстоящими родами. При развитии недостаточности кровообращения в I, II или в начале III триместра беременности проводилась умеренно быстрая дигитализация, что достигалось введением строфантина или коргликона в первые 2-5 дней с последующим уменьшением дозировок (и инъекций) в течение 7-8 дней. Затем сердечные гликозиды назначались внутрь на максимально длительный срок в зависимости от триместра беременности. Поддерживающие дозировки препаратов были весьма различными, в среднем они составляли 1-2 таблетки изоланида или дигоксина в сутки. Признаков передозировки или непереносимости использованных гликозидов у наблюдаемых беременных не было. После выписки из клиники беременным, леченым по поводу декомпенсации IIА стадии, рекомендовалось принимать подобранную в стационарных условиях дозу гликозида в течение 20 дней, затем делался 10-дневный перерыв и прием препарата вновь повторялся по такой же схеме. За месяц до предполагаемого срока родов прием сердечных гликозидов внутрь у этих больных отменялся. За 5-7 дней до родов всем наблюдавшимся больным, у которых ранее была недостаточность кровообращения IIА стадии, без признаков нарушений гемодинамики в настоящее время, назначались строфантин или коргликон 1 раз в сутки. Во время родов внутривенное введение сердечных гликозидов этим больным продолжалось.

Мочегонные средства применялись у всех больных с недостаточностью кровообращения IIА стадии во все сроки беременности. В начале лечения больных с IIА ст. (при проведении умеренно быстрой дигитализации) назначался фуросемид внутрь по 40 мг 2 раза в сутки в течение 2 дней, через 2-4 дня прием препарата повторялся. Выбор препарата определялся его выраженным диуретическим и натрийуретическим эффектами, а также непродолжительностью действия, ибо исследованиями E. Römer et al. (1973) установлено, что мочегонные средства (в том числе и фуросемид) проникают через плаценту и изменяют концентрацию электролитов амниотической жидкости, т.е. оказывают воздействие на электролитный баланс плода. Этим диктуется необходимость назначения беремен-

ным мочегонных средств, сочетающих выраженную эффективность и минимальную продолжительность пребывания в организме. Для профилактики электролитных сдвигов, возникающих при применении фуросемида, всем беременным в течение длительного времени назначались препараты калия. Продолжительность приема фуросемида прерывистыми курсами наблюдавшимися беременными с недостаточностью кровообращения IIА стадии составляла в среднем 10-14 дней. После выписки из акушерского отделения этой группе беременных фуросемид не назначался; рекомендовался строгий водно-солевой режим. При поступлении больных для родоразрешения, за 10-14 дней до предпологаемого срока родов, больным, у которых во время беременности были признаки недостаточности кровообращения IIА стадии, вновь назначался фуросемид прерывистыми курсами; с началом родовой деятельности фуросемид (лазикс) вводился внутривенно однократно.

Проведение терапии сердечными гликозидами и мочегонными средствами по описанной методике привело к исчезновению декомпенсации у 86% беременных и явилось ведущим моментом, обуславливающим редкое развитие острой левожелудочковой недостаточности у рожениц и родильниц.

Недостаточность кровообращения IIБ стадии наблюдалась у 12 беременных. Лечение сердечными гликозидами у них проводилось без перерыва. Существенно отличалась от описанной выше схема лечения мочегонными средствами беременных с IIБ стадии - для этих больных было необходимо постоянное (прерывистыми курсами) назначение в больших дозировках сочетанной диуретической терапии. Несмотря на проведение терапии заметного улучшения состояния гемодинамики у беременных с IIБ стадии не наблюдалось. Не сказывалась на состоянии этих больных и отмена салицилатов. Из 12 беременных с недостаточностью кровообращения IIБ стадии умерла 1 больная.

Консервативное лечение острой левожелудочковой недостаточности у 6 беременных, рожениц и родильниц проводилось общепринятыми методами: всем больным внутривенно вводились сердечные гликозиды, мочегонные средства быстрого действия, антигистаминные препараты, проводилась противопенная терапия; 4 больным вводились ганглиоблокаторы (бензогексоний или гигроний); трижды применена нейролептаналгезия; с целью воздействия на дыхательный центр 5 беременным подкожно вводился морфий; у 2 женщин применено искусственное (аппа-

ратное) дыхание. Острая левожелудочковая недостаточность с отеком легких явилась непосредственной причиной смерти 2 больных.

Лечение нарушений сердечного ритма проводилось дифференцированно в зависимости от вида нарушения и срока беременности общепринятыми методами. Исключение составляют блокаторы бета-адренорецепторов, которые применялись для лечения пароксизмальной тахикардии и преходящей мерцательной аритмии у беременных в виде исключения в связи с их действием на матку (А.Н.Кудрин, Г.С.Короза, 1977; А.Т. Бунин, 1978). При возникновении пароксизмальной тахикардии с началом родовой деятельности в 2 случаях применена электроимпульсная терапия.

Родоразрешение больных ревматизмом беременных проводилось, как правило, через естественные родовые пути. Кесарево сечение произведено у 3,6% больных с ревматическими пороками сердца, причем по акушерским показаниям у 3,2% беременных.

Летальность больных ревматизмом беременных за время наших наблюдений в специализированном акушерском отделении составила 0,29%. У всех умерших определялась активная фаза ревматизма; непосредственной причиной смерти беременных была острая (левожелудочковая) и хроническая недостаточность кровообращения.

С целью изучения рациональности использованных методов лечения ревматизма во время беременности и непосредственно после родов, а также уточнения вопросов взаимосвязи активной фазы ревматизма, возникшей во время беременности, и состоянием здоровья женщин после родов через 1-2 года проведено повторное обследование 228 больных ревматизмом.

Из 147 больных с неактивной фазой ревматизма во время беременности признаков активности ревматического процесса в течение 1-2 лет после родов не определялось у 135 (91,8%) больных, активная фаза ревматизма диагностирована у 12 (8,2%) больных. Иные отдаленные результаты получены в группе больных, у которых активная фаза ревматизма наблюдалась во время беременности: из 81 больной за изученный промежуток времени активность заболевания не определялась у 45 (55,6%) больных, у 36 (44,4%) больных диагностирован ревмокардит. Следовательно, более чем у 1/4 больных активный ревматический процесс, начавшись во время беременности, продолжался и в послеродовом периоде (результаты статистически достовер-

ны, по $\chi^2 P < 0,001$). Таким образом, активная фаза ревматизма в течение 1-2 лет после родов диагностирована более чем в 5 раз чаще у больных с признаками ревмокардита во время беременности, по сравнению с группой больных, у которых во время беременности была неактивная фаза заболевания. Из этого следует вывод, что эти больные после родов нуждаются в особенно тщательном диспансерном наблюдении с целью своевременной диагностики и лечения ревмокардита.

Начало ревмокардита у обследованных беременных примерно одинаково часто приходилось на II (41,9% больных) и III (44,5% больных) триместры беременности. После родов активная фаза ревматизма чаще (63,9%) диагностирована у группы больных, у которых заболевание началось в III триместре беременности (по $\chi^2 P < 0,05$). Следовательно, большинство женщин, у которых ревмокардит развился во второй половине беременности (особенно в III триместре) нуждаются в противоревматической терапии в течение длительного времени после родов.

В течение 1-2 лет после родов умерло 5 (2,18%) больных. У всех умерших во время беременности определялся активный ревматический процесс, недостаточность кровообращения IIА и IIБ стадии, у 3 больных был комбинированный митрально-аортальный порок, у 2 - сочетанный митральный порок сердца, мерцательная аритмия. Трое больных умерли на первом году после родов (через 5,6 и 8 месяцев), 2 больных - на втором году. Причиной смерти у всех больных была выраженная сердечная недостаточность на фоне активной фазы ревматизма.

Из 228 больных ревматизмом женщин, обследованных после родов, во время беременности компенсация кровообращения отмечалась у 20 (8,7%) больных и недостаточность кровообращения той или иной стадии диагностирована у 208 (91,3%) больных. У 67,6% больных неактивной фазой заболевания после родов определялось уменьшение недостаточности кровообращения; в группе же больных с ревмокардитом недостаточность кровообращения прогрессировала более чем в 10 раз, ^{чаще} чем у больных неактивной фазой ревматизма (различия статистически достоверны, по $\chi^2 P < 0,001$).

У всех больных с недостаточностью митрального клапана после родов наступила полная компенсация кровообращения. У больных с сочетанным митральным пороком и декомпенсацией IIА стадии во время беременности за изученный промежуток времени улучшение гемодинамики наступило у 59,0% больных;

при развитии недостаточности кровообращения IIБ стадии у всех больных после родов уменьшения декомпенсации не было. У больных с митрально-аортальными пороками сердца и недостаточностью кровообращения IIА стадии во время беременности после родов уменьшение декомпенсации наблюдалось у 31,0% больных (различия статистически достоверны, по $\chi^2 P < 0,05$), ни у одной больной с IIБ стадии улучшения гемодинамики не отмечено.

Следовательно, если во время беременности у больных с сочетанным митральным или митрально-аортальными пороками сердца развивается выраженная декомпенсация (IIБ стадии) после родов она не уменьшается, что диктует необходимость прерывания беременности таким больным по жизненным показаниям.

Изложенные данные позволяют считать, что состояние сердечно-сосудистой системы (т.е. инвалидизация или сохранение работоспособности) у больных ревматизмом женщин в течение ближайших 1-2 лет после родов определяется тремя основными факторами: 1) отсутствием или наличием активного ревматического процесса во время беременности и эффективностью его лечения; 2) стадией недостаточности кровообращения до беременности и во время нее; 3) характером имеющегося порока сердца. С этими же факторами связан прогноз для жизни больных ревматизмом женщин во время беременности, следовательно, они и определяют основные показания и противопоказания для беременности у больных ревматизмом женщин.

1. Наличие активного ревматического процесса в начале беременности (1 триместр) или в течение 1 года до ее наступления является абсолютным противопоказанием для беременности. В случае развития ревмокардита во II и III триместрах беременности тактика в отношении прерывания беременности должна быть выжидательной: при хорошем эффекте противоревматической терапии у больных без выраженной декомпенсации следует воздержаться от проведения досрочного родоразрешения; если же при этих сроках беременности в течение 2-3 месяцев противоревматическое и симптоматическое лечение оказываются неэффективными (сохраняются клинические и лабораторные признаки активности ревматического процесса, нарастает декомпенсация или присоединяются новые симптомы ревмокардита и экстракардиальные осложнения) следует провести прерывание беременности, ибо неблагоприятный исход может наступить не только во время беременности, но и в ближайшее время после родов.

2. Недостаточность кровообращения IIБ стадии является абсолютным, противопоказанием для беременности. При декомпенсации IА стадии беременность также противопоказана; у этих больных следует провести длительную терапию в стационарных, а затем в поликлинических условиях с тем, чтобы в дальнейшем решить вопрос о возможности беременности — в случае полной компенсации в течение года, при условии отсутствия активной фазы ревматизма, беременность может быть разрешена. Появление недостаточности кровообращения IА стадии во время беременности является плохим прогностическим признаком; при ее прогрессировании на фоне проводимого в стационарных условиях комплексного лечения возникает необходимость прерывания беременности по жизненным показаниям.

3. Компенсированная недостаточность митрального клапана не является противопоказанием для беременности. При сочетанном митральном пороке или "чистом" митральном стенозе допустимость беременности определяется состоянием гемодинамики, а также наличием или отсутствием сложных нарушений сердечного ритма. В связи с частым развитием декомпенсации после родов у больных с митрально-аортальными пороками сердца на фоне возвратного ревмокардита беременность для таких больных противопоказана.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Активная фаза ревматизма у беременных женщин протекает, как правило, с I и II степенями активности на фоне подострого и латентного течения заболевания; сопровождается изменениями периферической крови, уровня связанных с белком сиаловых кислот. Выраженность изменений показателей зависит от степени активности ревматического процесса, а также от срока беременности. Исследование протеинограммы с диагностической целью у больных ревматизмом не приемлемо в связи с диспротеинемией у здоровых беременных женщин.

У всех умерших больных ревматизмом беременных определяется активная фаза заболевания.

2. При III и II степенях активности острого и подострого течения возвратного ревмокардита в сыворотке крови беременных женщин отмечается повышение связанных с белком гексоз, гексозаминов, дезоксисахаров, производных нейраминной кислоты, гликозаминогликанов и церулоплазмينا. У больных с латентным течением ревматизма наблюдается увеличение свя-

занных с белком гексоз производных нейраминовой кислоты и хондроитин-сульфатов.

3. Под влиянием противоревматического лечения в течение месяца происходит нормализация связанных в белком гексоз, дезоксисахаров, гликозаминогликанов и церулоплазмينا у групп больных с повышенным исходным уровнем этих показателей; содержание гексозаминов, производных нейраминовой кислоты и хондроитин-сульфатов к концу стационарного лечения остается увеличенным. Характер назначаемой противоревматической терапии не влияет на последовательность и скорость изменений показателей.

4. У соматически здоровых женщин при физиологической беременности по сравнению с донорами в сыворотке крови во все trimestры беременности наблюдается увеличение дезоксисахаров; начиная со II trimestра беременности - нарастание хондроитин-сульфатов, в III trimestре - повышение активности церулоплазмينا и бета- D -галактозидазы. Изменений уровня связанных с белком гексоз, гексозаминов, производных нейраминовой кислоты, активности кислой фосфатазы в сыворотке крови беременных не отмечено.

5. Установлено, что во все trimestры беременности при III и II степенях активности острого и подострого течения ревмокардита в сыворотке крови больных существенно повышается содержание связанных с белком гексоз, дезоксисахаров, производных нейраминовой кислоты и церулоплазмينا. При латентном течении возвратного ревмокардита в сыворотке крови беременных значительно увеличивается количество связанных с белком гексоз, производных нейраминовой кислоты, церулоплазмينا.

6. В процессе стационарного лечения беременных с ревмокардитом происходит нормализация связанных с белком гексоз; изменения других показателей не существенны. Характер назначаемой противоревматической терапии не влияет на скорость изменений отдельных показателей у этих больных.

7. Величина изученных лизосомных ферментов в сыворотке крови больных ревматизмом коррелирует с характером течения и степенью активности патологического процесса. Максимальное повышение бета- D -галактозидазы и бета- D - глюкозидазы отмечено при I степени активности латентного течения ревматизма; наиболее высокие цифры кислых катепсиназ и кислой фосфатазы определялись у больных с III степенью активности острого течения заболевания.

После курса месячного противоревматического лечения нормализации лизосомных ферментов не наблюдалось.

8. Установлено существенное повышение бета-D - галактозидазы в сыворотке крови беременных с острым, подострым и латентным течением ревматизма, причем максимальная активность фермента определялась у больных с I степенью активности заболевания; после курса стационарного лечения нормализации фермента не наблюдалось.

9. Основными факторами, определяющими выбор медикаментозных средств для лечения активной фазы ревматизма у беременных, являются: а) степень активности и характер течения ревмокардита; б) срок беременности; в) возможность родоразрешения или необходимость продолжения беременности; г) динамика клинико-лабораторных проявлений ревмокардита.

Препараты ацетилсалициловой кислоты могут назначаться всем беременным с активной фазой ревматизма. Назначение глюкокортикоидных гормонов больным ревмокардитом беременным проводится в исключительных случаях при отсутствии эффекта от других противоревматических средств и высокой степени активности заболевания, начиная со II триместра беременности.

10. Недостаточность кровообращения у больных ревматизмом независимо от срока беременности подлежит лечению сердечными гликозидами, салуретическими средствами. Перед родами больным с пороками сердца необходимо провести внутривенную дигитализацию.

11. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных ревматизмом женщин во время беременности и в течение 1-2 лет после родов обусловлено: а) наличием или отсутствием активного ревматического процесса и эффективностью его лечения; б) стадией недостаточности кровообращения до беременности и во время нее; в) характером порока сердца. Указанные факторы определяют допустимость беременности у больных ревматизмом.

У всех умерших после родов женщин во время беременности был возвратный ревмокардит и недостаточность кровообращения.

12. Исследование отдельных компонентов гликопротеинов и некоторых лизосомальных ферментов в сыворотке крови больных ревматизмом беременных, особенно связанных с белком гексоз, производных нейраминной кислоты, активности бета-D - галактозидазы, имеет не только диагностическое значение, но позволяет объективно оценивать активность патологического процесса и эффективность проводимого лечения.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ, ОТРАЖАЮЩИХ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. К диагностике активного ревматического процесса. Здравоохранение Белоруссии, 1973, №4, с.27-30 (совместно с Н.А.Юсиповой).
2. Ведение и родоразрешение беременных женщин с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. - В кн.: Матер. 2 съезда акуш.-гин. БССР. Минск, 1973, с.236-238 (совместно с И.И.Сенчук, Л.А.Чурило).
3. Содержание компонентов гликопротеидов сыворотки крови в ранние сроки нормально протекающей беременности. - Там же, с.285-287 (совместно с И.М.Старовойтовым, Н.А. Юсиповой).
4. Гликозаминогликаны сыворотки крови больных активной фазой ревматизма. - В кн.: Актуальные пробл. теоретич. и клинич. медицины. Минск, 1975, с.304-305 (совместно с Н.А.Юсиповой, А.Н.Балесной).
5. Участие анестезиолога-реаниматолога в родоразрешении беременных женщин с ревматическими пороками сердца. - В кн.: Матер. 2 конф. анестез.-реаниматол. Литовской ССР. Вильнюс, 1975, с.87-89 (совместно с А.А.Плавинским, Е.И.Косач, И.И.Сенчук, Л.А.Чурило).
6. Гликопротеиды сыворотки крови у больных фибриомой матки до и после оперативного лечения. - Здравоохранение Белоруссии, 1975, №11, с.15-17 (совместно с И.М.Старовойтовым, Т.Н.Беляк, Н.А.Юсиповой).
7. Гликопротеины и хондроитин-сульфаты сыворотки крови при физиологически протекающей беременности. - Акушерство и гинекология, 1976, №8, с.64-65 (совместно с И.М. Старовойтовым, Н.А.Юсиповой).
8. Клинико-лабораторная диагностика активной фазы ревматизма во время беременности. - В кн.: Тез. докл. 13 Всес. съезда акуш.-гин. М., 1976, с.478-479 (совместно с И.М.Старовойтовым, Н.А.Юсиповой).
9. Лечение больных ревматизмом женщин во время беременности. - Здравоохранение Белоруссии, 1976, №8, с. 54 - 56 (совместно с И.М.Старовойтовым, И.И.Сенчук, Л.А.Чурило, Н.К.Ильинской).
10. Лечение нарушений сердечного ритма у беременных женщин. - В кн.: Поздние токсикозы беременных. Минск, 1976, с.223-224 (совместно с И.М.Старовойтовым, Л.А. Чурило, И.И.Сенчук).

11. Пятилетний опыт ведения родов у больных с пороками сердца. — Там же, с.259-262 (совместно с И.М.Старовойто — вым, Е.И.Косач, П.А.Чурило, И.И.Сенчук).

12. Показания и противопоказания для сохранения беременности при ревматических пороках сердца. — Здравоохранение Белоруссии, 1977, №4, с.55-59 (совместно с И.М.Старовойтовым, И.И.Сенчук).

13. Биохимический контроль за эффективностью лечения при применении некоторых лекарственных средств у больных с различным течением активной фазы ревматизма. — В кн.: Матер. научн. конф. по вопросам теоретической и клинической медицины. Минск, 1977, с.93-95 (совместно с А.Н.Балесной).

14. Реакции адаптации плода при патологии беременности. — В кн.: Акт. вопр. педиатрии, акуш. и гинекологии. Улан-Батор, 1977, с.99-101 (совместно с А.А.Артишевским).

15. Особенности лечения активной фазы ревматизма у беременных женщин. — Там же, с.110-112.

16. Диспансеризация больных ревматизмом беременных женщин. — В кн.: Матер. научн. конф. Монгольского мединститута. Улан-Батор, 1977, с.103-104 (совместно с Г.Цэрэндулам).

17. Динамика биохимических показателей в процессе стационарного лечения больных ревматизмом. — Терапевтический архив, 1978, №2, с.88-91 (совместно с Г.П. Матвейковым, Н.А.Юсиповой, А.Н.Балесной).

18. Ревматизм и беременность. — В кн.: Ревматизм. Г.П. Матвейков, С.С.Пшоник, В.К.Милькаманович. Минск, 1979, с.192-206.

19. Клинико-лабораторная характеристика активной фазы ревматизма у беременных женщин. — В кн.: Тез. 3 съезда акуш.-гин. БССР. Минск, 1979, с.8-9.

20. Активность некоторых лизосомальных ферментов сыворотки крови в различные сроки физиологически протекающей беременности. — Там же, с.250 (совместно с Н.А.Юсиповой).

МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИИ ДОЛЖЕНЫ НА:

1. 5 пленуме республиканского научного общества терапевтов БССР. Брест, 1972 г.

2. 2 съезде акушеров-гинекологов БССР. Минск, 1973 г.

3. Научных конференциях Минского мединститута. 1975, 1976 гг.

4. Научных конференциях Монгольского мединститута. Улан-Батор, 1977, 1978 гг.

5. Научной конференции по актуальным вопросам педиатрии, акушерства и гинекологии. Улан-Батор, 1977 г.
6. 3 съезде акушеров-гинекологов БССР, 1979 г.
7. Международном симпозиуме по ревматологии. Тбилиси, 1980 г.

Нелли Ивановна Артишевская

РЕВМОКАРДИТ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С
ПОРОКАМИ СЕРДЦА

14.00.39 - Ревматология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Подписано в печать 20.05.84. АТ 1308. Формат 60x84 1/16.
Бумага писчая №1. Офсет.печать. Уч.-изд. л. 2,0. Тираж 150
экз. Заказ 392. Бесплатно.

Отпечатано на ротапринте издательства "Высшая школа".
220048. Минск, проспект Машерова, 11.