

90—60 % и 10—40 % соответственно при острой и 40—30 % и 60—70 % соответственно при хронической гемической гипоксии. Изменения кислотно-основного состояния при острой и хронической гемической гипоксии практически на 100 % связаны с «токсической» составляющей.

V. O. Voloshchenko, M. M. Seredenko

COMPENSATORY REACTIONS OF THE OXYGEN-TRANSPORT SYSTEMS OF ORGANISM WITH HEMIC HYPOXIA (STUDIES ON MATHEMATICAL MODEL)

The mathematical model suggested by the authors and results of experiments have been used to study the significance of basic oxygen-transport systems in regulation of oxygen conditions of the organism with acute and chronic hemic hypoxia of different seriousness, to determine a relative contribution of each of them to compensation of this hypoxic state, to estimate specific weight of proper «hypoxic» (induced by the effect on oxygen-transport blood function) and «toxic» (caused by the total toxic effect) action of sodium nitrite in the development of hemic hypoxia.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волощенко В. О. Математическая модель развития острой и хронической метгемоглобинемии у крыс // Имитационное моделирование в биологии и медицине.— Киев: Ин-т кибернетики им. В. М. Глушкова АН УССР, 1988.— С. 252—29.
2. Волощенко В. О. Математическое моделирование доставки кислорода тканям организма при острой гемической гипоксии // Физиол. журн.— 1988.— 34, № 6.— С. 108—111.
3. Гайтон А. Физиология кровообращения. Минутный объем сердца и его регулирование / Пер. с англ.— М.: Медицина, 1969.— 472 с.
4. Иваницкая Н. Ф. Методика получения различных стадий гемической гипоксии у крыс введением нитрита натрия // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1976.— № 3.— С. 69—71.
5. Лауэр Н. В., Колчинская А. З. О кислородном режиме организма // Кислородный режим организма и его регулирование.— К.: Наук. думка., 1966.— С. 3—15.
6. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / Под общ. ред. М. М. Середенко.— Киев: Наук. думка, 1987.— 200 с.
7. Gerginova M., Huchev D., Ovanessian M. Blood gas erythropoietic and pathohistological changes in rat chronic methemoglobinemia models // Folia medica.— 1979.— 21, N 2.— P. 39—45.
8. Jaffe E. R. The formation and reduction of methemoglobin in human erythrocytes // Cellular and Molecular Biology of Erythrocytes.— Baltimore—London—Tokyo: Edited by H. Yoshikawa, M. Rapoport, University Paris press, 1974.— P. 345—376.
9. Piiper J. Blood-gas equilibration in lung: new experimental evidence on some disputed concepts // Boll. Soc. Ital. Sper.— 1979.— 55, N 18 bis.— P. 219—226.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца
АН УССР, Киев

Материал поступил
в редакцию 20.04.90

УДК 615.835.3—616.72—002:57.083.3

В. Л. Лукич, Л. В. Полякова, Т. И. Сотникова, Д. В. Белокриницкий

Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении больных ревматоидным артритом (клинико-иммунологическое исследование)

Обследовано 50 больных ревматоидным артритом (РА), получавших комплексное лечение с использованием гипербарической оксигенации (ГБО). Из них отобрано 35 человек, медикаментозное лечение которых

© В. Л. ЛУКИЧ, Л. В. ПОЛЯКОВА, Т. И. СОТНИКОВА, Д. В. БЕЛОКРИЦКИЙ, 1991

ISSN 0201-8489. Физиол. журн. 1991. Т. 37. № 5

55

не изменялось длительное время и было неэффективным. Использовали клинические и иммунологические методы обследования. На фоне комплексного лечения по сравнению с больными, не получавшими ГБО, отмечался выраженный положительный терапевтический эффект. Из показателей гуморального иммунитета достоверно снизился лишь показатель ЦИК. В отношении клеточного иммунитета ГБО оказывала иммуномодулирующее действие, повышая супрессорную активность Т-лимфоцитов. У больных РА с системными проявлениями положительные результаты этого воздействия выражены в большей мере, чем у больных суставной формой РА.

Введение

В последние 10 лет в отечественной литературе появились отдельные сообщения о включении ГБО в комплексное лечение больных РА. Авторами [2, 6, 7] показано влияние кислорода под повышенным давлением на клиническое течение заболевания, состояние микроциркуляции, лабораторные показатели активности процесса. В литературе, посвященной этому методу лечения, обсуждаются вопросы патогенетического воздействия ГБО на течение различных заболеваний. Известно, что основной эффект ГБО — устранение гипоксии является универсальным при лечении большинства патологических состояний. Чем обусловлено положительное действие гипербарической оксигенации при включении ее в терапию больных РА, в настоящее время не совсем ясно.

Поскольку патология иммунной системы играет ведущую роль в развитии РА, нам представлялось интересным исследовать влияние курса ГБО на иммунный статус таких больных. Сведения о влиянии кислорода под повышенным давлением на иммунную систему здоровых людей и больных различными болезнями весьма противоречивы. Некоторые авторы [4, 5] отмечают увеличение числа Т-лимфоцитов в периферической крови на фоне лечения ГБО, другие [3] — уменьшение значения этого показателя. По нашему мнению, наиболее убедительная точка зрения Белокурова и соавт. [1], которые, анализируя динамику показателей иммунитета у больных сепсисом, считают, что воздействие ГБО неоднозначно и зависит от исходных нарушений иммунного статуса.

Методика

Из 50 больных РА, получавших комплексное лечение с включением курса ГБО, 35 пациентов (31 женщина и 4 мужчин) в течение продолжительного времени получали традиционную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами и базисными средствами, которая не давала положительного эффекта. На фоне этого лечения больным назначали курс ГБО, состоящий из 12 сеансов длительностью изопрекции 40 мин при давлении кислорода 1,7 ата, или 167 кПа. Для проведения сеансов использовали одноместные лечебные барокамеры типа «Ока-МТ» и «БЛ-3».

Средний возраст больных РА составлял $(49,3 \pm 2,4)$ года, продолжительность заболевания $(8,67 \pm 1,6)$ лет. У 9 больных определялась минимальная активность процесса, у 10 — умеренная, у 16 — высокая. Рентгенологически I стадия заболевания выявлялась у 3 пациентов, II — у 13, III — у 14, IV — у 5 человек. Ревматоидный фактор обнаруживался в сыворотке крови 16 больных, серонегативный РА диагностирован у 19 пациентов. Системные проявления имелись у 16 человек. Для оценки терапевтического эффекта мы использовали общепринятые клинические показатели количественного определения суставного синдрома: суставной счет, суставной индекс, выраженность артралгий и ночных болей в суставах, выраженность и продолжительность утренней скованности, функциональный тест Lee.

Использова-
ия. На фоне
авшими ГБО,
эффект. Из
я лишь пока-
О оказывала
о активность
положитель-
мере, чем у

Иммунитет

сь отдельные
ных РА. Авто-
ым давлением
оциркуляции,
атуре, посвя-
генетического
Известно, что
универсаль-
Чем обуслов-
ии при вклю-
овсем ясно.

ущую роль в
авать влияние
ия о влиянии
ему здоровых
отиворечивы.
имфоцитов в
уменьшение
убедительная
руя динамику
о воздействии
иммунного

Иммунитет

е включением
чение продол-
естероидными
ствами, кото-
этого лечения
лительностью
167 кПа. Для
е барокамеры

года, продол-
определялась
16 — высокая.
3 пациентов,
актор обнару-
РА диагности-
у 16 человек.
общепринятые
вного синдро-
лгий и ночных
енней скован-

Иммунологические методы включали определение: иммуноглобулинов основных классов (А, М, G) по Mancini, содержания сывороточного ревматоидного фактора (РФ) по Ваалер-Розе, концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови [9], абсолютного и относительного содержания Т- и В-лимфоцитов в периферической крови [11], теофиллинрезистентных (Tr) и теофиллинчувствительных (Tc) лимфоцитов [14]. Значения всех показателей определяли по крайней мере 2 раза: до начала курса ГБО и после его завершения. В качестве контрольных использовали исходные значения показателей для каждого пациента. Статистическую обработку полученных результатов проводили методами вариационной статистики Стьюдента — Фишера и Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение

На фоне лечения РА с использованием ГБО уже после 5—6 сеансов многие больные отмечали уменьшение продолжительности и выраженности утренней скованности, а к концу курса лечения у всех больных наблюдалось существенное улучшение этого показателя. Боли в суставах, особенно в ночное время, становились менее интенсивными к 10—12-му сеансу, у 5 больных клинический эффект проявился через 2—3 сут после окончания курса ГБО. В табл. 1 представлена динамика выраженности критериев суставного синдрома у больных РА на фоне лечения ГБО. Полученные результаты (достоверное снижение шести показателей из семи) позволяют оценить клинический эффект воздействия ГБО как «хороший».

Кислород под повышенным давлением оказывал положительное воздействие на течение системных проявлений у больных РА. У всех пациентов с ишемической полинейропатией отмечалось уменьшение или исчезновение таких ее проявлений, как парестезии, онемение кончиков пальцев рук и ног, снижение тактильной чувствительности. У трех из 12 больных с ревматоидными узелками мы наблюдали уменьшение их размеров и плотности. У двух из 10 пациентов с ревматоидным поражением сердца отмечалась положительная динамика: уменьшались исходные тахикардия и экстрасистолия, улучшалась электрокардиографическая картина. Динамика проявлений нефропатии на фоне лечения ГБО отличалась некоторым своеобразием. В течение первых шести сеансов наблюдалось нарастание патологических изменений в анализе мочи (протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия), к концу курса значения этих показателей возвращались к исходным, а через 2 нед после завершения лечения прослеживалась четкая тенденция к нормализации анализа мочи. При сравнении лабораторных признаков активности процесса в динамике на фоне ГБО мы не отметили достоверных различий между значениями показателей до и после лечения.

Таблица 1. Динамика выраженности критериев суставного синдрома у больных ревматоидным артритом на фоне лечения гипербарической оксигенацией (ГБО, $n=35$, $M \pm m$)

Показатель	До проведения сеансов ГБО	После проведения сеансов ГБО
Суставной индекс по Ричи, балл	$16,5 \pm 1,47$	$10,31 \pm 1,24^*$
Суставной счет	$9,29 \pm 0,80$	$6,88 \pm 0,62^*$
Артралгии, балл	$1,88 \pm 0,12$	$1,15 \pm 0,12^*$
Утренняя скованность, балл	$1,96 \pm 0,14$	$0,92 \pm 0,06^*$
Продолжительность утренней скованности, мин	$136,35 \pm 25,67$	$40,92 \pm 9,87^*$
Ночные боли, балл	$1,02 \pm 0,16$	$0,54 \pm 0,14^*$
Функциональный тест, балл	$12,15 \pm 1,12$	$9,46 \pm 1,01$

* Достоверность различий значений показателей по сравнению с исходными.

При исследовании параметров гуморального звена иммунитета у больных РА на фоне проведения курса ГБО (табл. 2) достоверной разницы между средними значениями показателей РФ и иммуноглобулинов основных классов до лечения и после его окончания не было, хотя отмечалась отчетливая тенденция к нормализации концентрации иммуноглобулина М. После проведения комплексного лечения с использованием ГБО достоверно снизилась ($P < 0,05$) средняя концентрация ЦИК, хотя оставалась несколько выше нормы.

Динамика показателей клеточного иммунитета представлена в табл. 3. На фоне лечения ГБО достоверного изменения показателей Т- и В-лимфоцитов, ТЧ- и Тр-клеток не наблюдалось, хотя прослеживалась тенденция к нормализации абсолютного и относительного числа В-лимфоцитов. В то же время выявлялось достоверное уменьшение коэффициента Тр/Тч, который отражает соотношение хелперной и супрессорной активности Т-лимфоцитов. Отмечая регресс системных проявлений РА на фоне комплексного лечения с использованием ГБО, мы сопоставили динамику показателей клеточного иммунитета в группах больных с системными проявлениями и без них. Из представленных в табл. 4 результатов следует, что у больных РА с системными проявлениями изменения показателей абсолютного числа В-лимфоцитов и коэффициента Тр/Тч после лечения ГБО были достоверными. Значения этих

Таблица 2. Показатели гуморального иммунитета у больных ревматоидным артритом на фоне лечения гипербарической оксигенацией (ГБО, $M \pm m$)

Показатель	Норма лаборатории	До проведения сеансов ГБО	После проведения сеансов ГБО
Ревматоидный фактор, титр	—	$422,25 \pm 110,37$	$474,88 \pm 115,80$
Содержание иммуноглобулинов, г/л			
А	$2,02 \pm 0,40$	$3,71 \pm 0,39^*$	$4,31 \pm 0,80^*$
М	$1,09 \pm 0,24$	$2,29 \pm 0,31^*$	$2,08 \pm 0,21^*$
G	$10,60 \pm 0,24$	$17,06 \pm 0,99^*$	$15,74 \pm 1,09^*$
Относительная плотность циркулирующих иммунных комплексов, %	—	$0,35 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,03^{**}$

Примечание. Здесь и далее в табл. 3 и 4 * достоверность различий значений показателей по сравнению со здоровыми людьми; ** то же по сравнению с исходными значениями.

Таблица 3. Показатели клеточного иммунитета у больных ревматоидным артритом на фоне лечения с применением гипербарической оксигенации ($M \pm m$, $n = 24$)

Показатель	Норма	До лечения	После лечения
В-лимфоциты			
абсолютное число в 1 л крови, $\times 10^9$	$0,31 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,03^*$	$0,27 \pm 0,04$
относительное число, %	$18,60 \pm 0,60$	$11,50 \pm 0,80^*$	$13,05 \pm 0,97^*$
Т-лимфоциты			
абсолютное число в 1 л крови, $\times 10^9$	$0,98 \pm 0,02$	$0,85 \pm 0,11$	$0,92 \pm 0,12$
относительное число, %	$54,30 \pm 4,50$	$44,54 \pm 3,62^*$	$46,73 \pm 3,28$
Теофиллинрезистентные лимфоциты (Тр)	—	—	—
абсолютное число в 1 л крови, $\times 10^9$	—	$0,58 \pm 0,08$	$0,63 \pm 0,10$
относительное число, %	—	$32,29 \pm 3,14$	$29,05 \pm 2,94$
Теофиллинчувствительные лимфоциты (Тч)	—	—	—
абсолютное число в 1 л крови, $\times 10^9$	—	$0,38 \pm 0,07$	$0,43 \pm 0,07$
относительное число, %	—	$17,63 \pm 2,72$	$19,82 \pm 2,77$
Тр/Тч	—	$1,81 \pm 0,04$	$1,54 \pm 0,04^{**}$

Таблица 4. Показатели клеточного иммунитета у больных ревматоидным артритом (РА) на фоне комплексного лечения с применением гипербарической оксигенации (ГБО, $M \pm m$)

Показатель	РА с системными проявлениями		Суставная форма РА	
	до проведения сеансов ГБО	после проведения сеансов ГБО	до проведения сеансов ГБО	после проведения сеансов ГБО
В-лимфоциты				
абсолютное число в 1 л крови, $\times 10^9$	$0,18 \pm 0,044^*$	$0,30 \pm 0,06^{*,**}$	$0,26 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,04$
относительное число, %	$10,27 \pm 1,00^*$	$13,86 \pm 1,63^*$	$12,53 \pm 1,16$	$12,40 \pm 1,21$
Т-лимфоциты				
абсолютное число в 1 л крови, $\times 10^9$	$0,87 \pm 0,18$	$1,06 \pm 0,19$	$0,84 \pm 0,19^*$	$0,81 \pm 0,14^*$
относительное число, %	$49,63 \pm 3,40$	$51,66 \pm 3,40$	$40,23 \pm 5,36^*$	$42,30 \pm 5,21^*$
Теофиллинрезистентные лимфоциты (Тр)				
абсолютное число в 1 л крови, $\times 10^9$	$0,55 \pm 0,13$	$0,68 \pm 0,15$	$0,61 \pm 0,09$	$0,57 \pm 0,16$
относительное число, %	$31,81 \pm 4,01$	$29,40 \pm 4,31$	$32,69 \pm 4,86$	$28,66 \pm 4,20$
Теофиллинчувствительные лимфоциты (Тч)				
абсолютное число в 1 л крови, $\times 10^9$	$0,36 \pm 0,10$	$0,55 \pm 0,12$	$0,40 \pm 0,12$	$0,31 \pm 0,04$
относительное число, %	$20,00 \pm 4,13$	$25,00 \pm 2,69$	$15,00 \pm 3,50$	$15,22 \pm 4,23$
Тр/Тч	$1,68 \pm 0,06$	$1,13 \pm 0,06^{**}$	$1,86 \pm 0,07$	$1,94 \pm 0,06$

параметров нормализовались. У больных РА без системных проявлений достоверных изменений показателей клеточного иммунитета на фоне ГБО-терапии не отмечалось.

Механизм положительного влияния ГБО на течение суставного синдрома и системные проявления заболевания, вероятно, включает множество компонентов. Полученные нами результаты исследования иммунного статуса больных РА свидетельствуют о действии кислорода под повышенным давлением на иммунную систему и отражают одну из сторон многообразного влияния этого метода лечения на патологический процесс. В связи с этим особый интерес представляют результаты изучения содержания ЦИК при лечении с использованием курса ГБО. ЦИК играют ведущую роль в развитии системных васкулитов, которые лежат в основе висцеральных проявлений РА. Положительная динамика клинических проявлений системных поражений сопровождалась снижением числа ЦИК в периферической крови. В регуляции гуморального ответа большое значение имеет кооперация между субпопуляциями Т- и В-лимфоцитов. Нарушение соотношения между субпопуляциями Т-лимфоцитов [8, 12] является отражением сложных сдвигов иммунной системы у больных РА в большей мере, чем изменение числа Т- и В-клеток в периферической крови. Многие авторы отмечают угнетение супрессорной активности Т-лимфоцитов у больных РА [10, 15]. Фракция Тч-лимфоцитов преимущественно представлена супрессорно-цитотоксическими клетками, а Тр — и Т-хелперами. Коэффициент Тр/Тч, следовательно, показывает соотношение хелперов и супрессоров в периферической крови [13]. Уменьшение этого коэффициента, которое мы наблюдали на фоне лечения ГБО, особенно значимое в группе больных РА с системными проявлениями, свидетельствует о повышении супрессорной функции Т-клеток. Более выраженная динамика показателей клеточного иммунитета у больных РА с системными проявлениями, возможно, обусловлена большими отклонениями исходных значений в этой группе больных. Таким образом, включение ГБО в комплексное лечение больных РА, как видно из клинко-иммунологических результатов, позволяет добиться положительного терапевтического эффекта ГБО.

Выводы

1. Включение ГБО в комплексное лечение больных РА снижает выраженность суставного синдрома, проявлений системного поражения.
2. На фоне комплексного лечения с использованием ГБО у больных РА отмечается тенденция к нормализации показателей клеточного иммунитета с подавлением хелперной и усилением супрессорной активности Т-клеток. Иммуномодулирующая функция ГБО особенно отчетливо проявляется у больных РА с системными проявлениями.
3. При лечении ГБО отмечено снижение ЦИК в сыворотке крови.

V. L. Lukich, L. V. Polyakova, T. I. Sotnikova, D. V. Belokrinitsky

HYPERBARIC OXYGENATION IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: CLINIC IMMUNOASSAY

For 35 of 50 patients with rheumatoid arthritis traditional drug therapy was a minor success for a long time. Without any modifications of the drug therapy every patient went through a course of hyperbaric oxygenation (HBO): 21 sessions under 1.7 ata for 40 min. Good clinical results both immediate and remote have been obtained. The effect of HBO on the immune system of the patients has intensified the suppressive function of T-lymphocytes (especially with systemic symptoms of the disease), normalized cell-bound immunity and decreased the serum concentration in immune complexes.

I. M. Sechenov Medical Academy, Ministry of Public Health of the USSR, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белокуров Ю. Н., Граменицкий А. Б., Молодкин В. М. Сепсис.— М.: Медицина, 1983.— 240 с.
2. Бережницкий М. Н., Скиба В. И., Фабрика А. В. и др. Влияние медикаментозной терапии и гипербарической оксигенации на микроциркуляцию и кининовую систему при ревматоидном артрите // Врачеб. дело.— 1985.— № 7.— С. 75—78.
3. Костава В. Г., Большухина Л. А. Механизмы иммунодепрессивного действия гипербарической оксигенации // Гипербарическая оксигенация: Материалы 7 Междунар. конгр.— М.: Наука, 1983.— С. 73—76.
4. Лотовин А. П., Зайцев В. С., Хавинсон В. Х. Прогнозирование влияния различных режимов гипербарической оксигенации на показатели гуморального и клеточного иммунитета // Нарушения гемодинамики. Диагностика, профилактика, коррекция: Тез. докл.— М., 1981.— С. 234—235.
5. Магрешили З. М., Нацашвили И. Я., Хирсели А. И. Влияние гипербарической оксигенации на иммунную систему организма // Диагностика и хирургическое лечение заболеваний органов брюшной полости.— Тбилиси, 1984.— С. 38—42.
6. Сайковский Р. С., Ашурова Л. Д., Мач Э. С. Влияние гипербарической оксигенации на состояние микроциркуляции у больных клинически выраженным ревматоидным васкулитом // Терап. архив.— 1986.— 58, № 7.— С. 105—109.
7. Сейланов Г. К., Шахбазян И. Е., Матреницкая Н. А. и др. Применение гипербарической оксигенации в комплексной терапии ювенильного ревматоидного артрита // Педиатрия.— 1983.— № 11.— С. 60—61.
8. Ширинский В. С., Лозовой В. П. Количественная и функциональная характеристика Т-супрессоров у больных ревматоидным артритом // Терап. архив.— 1985.— 57, № 8.— С. 145—148.
9. Digeon M., Laver M., Kiza J. et al. Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glucol // J. Immunol. Meth.— 1977.— 16, N 2.— P. 165—183.
10. Ishicawa H., Mtsubara T., Hirohata K. Decreased number of T Gamma lymphocytes in rheumatoid synovial membrane // Kobe J. Med. Sci.— 1983.— 29, N 1.— P. 17—29.
11. Jondal M., Holm D., Widzell H. et al. // J. of Exp. Med.— 1972.— 136.— P. 207—215.
12. Moretta L., Webb S. R., Grossi C. E. et al. Functional analysis of two human T-cell subpopulations: help and suppression of B-cell responses by T-cell bearing receptors for Ig M or Ig G // J. Exp. Med.— 1977.— 146, N 1.— P. 184—200.
13. Pandolfi F., Quinti I., Sirianni M. C. Imbalances of T-cell subpopulations in primary immunodeficiencies and systemic lupus erythematosus // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.— 1981.— 65, N 4.— P. 399—409.
14. Shore A., Dosch H., Gelfand E. W. Induction and separation of antigen dependent T-helpers and T-suppressor cell in man // Nature.— 1978.— 274.— P. 586—587.
15. Tanaka J., Gata Y. New horizons in rheumatoid arthritis.— Amsterdam, 1981.— 264 p.

Москов. мед. академия им. И. И. Сеченова
М-ва здравоохранения СССР

Материал поступил
в редакцию 29.12.90