

К. Г. МАРТИРОСЯН

ИЗМЕНЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ, ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С АКТИВНОСТЬЮ РЕВМАТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПОД ВЛИЯНИЕМ ИММУНОТЕРАПИИ

Ведущая роль нарушения иммунологического гомеостаза в возникновении ревматизма и его клиническом течении в настоящее время не вызывает сомнения [1, 2]. Установлено, что широко используемая в настоящее время комбинированная медикаментозно-гормональная терапия угнетает иммунную систему больных и ведет к некоторому уменьшению числа Т и В-лимфоцитов, снижая функциональную активность первых из них.

Известно, что в основе иммунопатологии ревматизма лежит дефицит Т-супрессоров, который, по-видимому, может усугубляться самой терапией. Это свидетельствует о необходимости разработки методов терапии ревматизма, наименьшим образом угнетающих иммунную систему больного. Исходя из этого, восстановление функции Т-клеток супрессоров у больных ревматизмом можно использовать в патогенетической терапии этих больных.

Таким образом, учитывая значение Т-супрессоров в индукции иммунодефицитного состояния при ревматизме, а также основываясь на экспериментальные данные [3] о возможности использования *in vivo* активизированных клеток супрессоров, нами была предпринята попытка дополнить существующую в настоящее время комбинированную терапию ревматизма включением в нее иммунокорректирующего компонента за счет использования активированных *in vitro* аутологических Т-клеток супрессоров. Целью работы явилось: 1) изучение возможности введения в организм больного предварительно активированных аутологических клеток, обладающих Т-супрессорной активностью; 2) снижение при этом дозировки препаратов, входящих в состав медикаментозно-гормональной терапии; 3) уменьшение осложнений, вызванных этой терапией; 4) выяснение эффективности предложенного нами метода лечения и влияния его на гемодинамические нарушения при ревматизме с высокой активностью процесса.

Таблица 1

Динамика основных клинических показателей

Группа больных	Число больных	Субъективные и объективные симптомы ревмокардита									
		сердцебиение		одышка		полиартрит		артралгия		общая слабость	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Первичный ревмокардит II-III ст. активности (сочетанная терапия)	40	21	3	14	0	18	1	22	2	28	3
Первичный ревмокардит II-III ст. активности (медикаментозно-гормональная терапия)	30	18	5	12	0	16	3	20	3	20	5
Возвратный ревмокардит II-III ст. активности (сочетанная терапия)	60	52	18	47	6	22	3	35	7	45	12
Возвратный ревмокардит II-III ст. активности (медикаментозно-гормональная терапия)	30	26	10	23	4	15	4	18	5	23	8

Материал и методика

Под нашим наблюдением находилось 160 больных ревматизмом. Из них 70 с первичным и 90—с возвратным ревмокардитом II и III степени активности ревматического процесса с острым или подострым течением. 100 больных кроме гормонально-медикаментозной терапии (первоначальная доза преднизолона 10 мг, аспирин—1,5) получали также клетки, обладающие Т-супрессорной активностью. 60 больных контрольной группы получали только медикаментозно-гормональную терапию (преднизолон—первоначальная доза 20 мг, аспирин—3 г).

Клетки, обладающие Т-супрессорной активностью, получали по методике [2], модифицированной для нашего исследования: в сосуд с гепарином (450—600 ед) из локтевой вены больных стерильно забирали 30—40 мл крови, проводили свободное осаждение эритроцитов в течение 1—1,5 часа при температуре 37°C, отсасывали 2/3 супернатанта и разводили его «средой 199» до концентрации клеток 10^6 мл, добавляли к культуральной взвеси антиген (0,5—1 кожной дозы) и инкубировали 6—8 часов при 37°C. После этого отмывали клетки дважды в изотоническом растворе хлористого натрия, центрифугировали 10 мин. при 1000 об/мин. и медленно вводили в/в аутологичным донорам в объеме 10 мл в течение 5 минут. Все процедуры проводили стерильно.

Иммунологический статус определялся при помощи реакции торможения миграции лимфоцитов (РТМЛ), реакции бласттрансформации лейкоцитов (РТБЛ), определялись титры АСЛО и АСК в сыворотке крови больных, а также была поставлена реакция спонтанного розеткообразования (Е-РОК). Эти реакции проводили на 2—3-й день после поступления (т. е. перед введением лимфоцитов с Т-супрессорной активностью) и за 2—3 дня до выписки из стационара.

В качестве антигена употребляли экстракт сердечной мышцы (в дозе 200—300 мг/мл).

В табл. 1 приведены сравнительные данные изучения влияния медикаментозно-гормонального лечения и сочетанной терапии на ревматический процесс, протекавший с активностью II и III степени.

Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 1, терапевтический эффект при сочетанной терапии превосходит результаты, полученные от применения одной лишь медикаментозно-гормональной терапии, как при лечении первичных, так и возвратных форм ревмокардита.

Так, при сочетанной терапии у большого числа больных наблюдалась положительная динамика клинических показателей.

Как видно из табл. 2, где представлена динамика изменения нарушений кровообращения под влиянием двух видов антиревматической терапии, также эффективней оказалась сочетанная терапия. Это наиболее наглядно при изучении данных обследования больных с возвратным ревмокардитом. Так, если в контрольной группе до лечения было 36,6% больных с нарушением кровообращения H_0 и H_1 степени,

а при выписке—49,9%, то в основной группе их было 41,63%, после же лечения стало 61,6%. Значительно меньше больных с нарушением кровообращения IIА ст. наблюдалось в основной группе в сравнении с контрольной группой после лечения (из 53,3% больных основной группы осталось после лечения 33,3%, а из 56,6% контрольной группы—43,3%); что касается больных с нарушением кровообращения IIБ ст., то следует отметить отсутствие динамики после лечения в обеих группах больных.

Таблица 2

Динамика изменения нарушения кровообращения под влиянием двух типов антиревматической терапии

Группа больных	Степень нарушения кровообращения	До лечения	После лечения
Первичный ревмокардит II-III ст. активности (сочетанная терапия)	H ₀	39 (97,5%)	40 (100%)
	H ₁	1 (2,5%)	0 (0%)
	HIIA	0	0
	HIIB	0	0
	Всего	40	40
Первичный ревмокардит II-III ст. активности (медикаментозно-гормональная терапия)	H ₀	28 (93,3%)	30 (100%)
	H ₁	2 (6,7%)	0 (0%)
	HIIA	0	0
	HIIB	0	0
	Всего	30	30
Возвратный ревмокардит II-III ст. активности (сочетанная терапия)	H ₀	5 (8,33%)	15 (25%)
	H ₁	20 (33,3%)	22 (36,6%)
	HIIA	32 (53,3%)	20 (33,3%)
	HIIB	3 (5%)	3 (5%)
	Всего	60	60
Возвратный ревмокардит II-III ст. активности (медикаментозно-гормональная терапия)	H ₀	3 (10%)	5 (16,6%)
	H ₁	8 (26,6%)	10 (33,3%)
	HIIA	17 (56,6%)	13 (43,3%)
	HIIB	2 (6,6%)	2 (6,6%)
	Всего	30	30

Как видно из приведенных данных, у больных как основной, так и контрольной группы наряду с исчезновением или уменьшением одышки и сердцебиения наблюдается также восстановление нарушенной гемодинамики. Все это объясняется улучшением сократительной функции миокарда в связи со спадом текущего ревматического процесса в миокарде после проведенной терапии. Причем, при сравнительном изучении эффективности результатов от сочетанной и медикаментозно-гормональной терапии больных с активным ревматическим процессом с острым и подострым течением мы отметили более выраженную положительную динамику в изменении субъективных и объективных данных в случае использования терапии, дополненной введением активированных Т-клеток супрессоров. Обоснованным является предположение, что опробованный нами метод сочетанной терапии не только оказывает патогенетическое воздействие на активный ревматический процесс, но и способствует уменьшению дозы гормонов, входящих в состав терапии.

При изучении динамики иммунологических показателей у больных с ревмокардитом в зависимости от вида применяемой антиревматической терапии обращалось внимание на изменение показателей как гуморального (уровни АСЛ-О и АСК), так и клеточного компонента.

Как медикаментозно-гормональное, так и сочетанное (с иммунотерапией) лечение, приводит к снижению уровней АСЛ-О и АСК. Существенно не изменяется и количество Т-клеток под влиянием двух типов антиревматической терапии.

Активность выделенных из крови больных лимфоцитов, sensibilizированных против тканей миокарда или перекрестно-реагирующих с ними антигенов стрептококка, оценивали в тестах РБТЛ, индуцированной стрептолизин-О и антигеном, выделенным из ткани миокарда. Согласно нашим данным, проведение одной медикаментозно-гормональной терапии не оказывало значительного воздействия на уровень РБТЛ, индуцированной стрептолизин-О. Динамика РБТЛ в двух исследованных группах больных, получавших различную терапию, существенно отличалась друг от друга.

Как видно из табл. 3, в основной группе больных с первичным и возвратным ревмокардитом средний уровень РБТЛ, стимулированной стрептолизин-О, до лечения составлял $8,5 \pm 1,03$ и $10,1 \pm 1,18$, после лечения сочетанной терапией эти показатели снижались до $3,1 \pm 0,49$ и $5,1 \pm 0,93$ соответственно (различия между значениями в соответствующих группах статистически достоверны). В то же время в контрольной группе больных, получавших исключительно медикаментозно-гормональную терапию, не отмечалось статистически достоверного снижения уровней РБТЛ как в группе с первичным, так и с возвратным ревмокардитом. Значения РБТЛ до лечения составили $8,1 \pm 1,82$ и $10,6 \pm 1,81$ для указанных групп, а после лечения—соответственно $7,9 \pm 2,01$ и $10,3 \pm 1,02$. Полученные данные свидетельствуют о том, что сочетанная терапия является более эффективной по сравнению с медикаментозно-гормональной в плане снижения уровня сенсибилизации организма больного к стрептококковому антигену, а тест РБТЛ является, по-видимому, высоко информативным показателем снижения сенсибилизации. Во всяком случае можно с уверенностью отметить, что сочетанная терапия ведет к статистически достоверному снижению уровня РБТЛ, стимулированной стрептолизин-О, по сравнению с медикаментозно-гормональной терапией. Иная картина наблюдалась при исследовании влияния медикаментозно-гормональной терапии на динамику РТМЛ (табл. 4). Уровень РТМЛ, в значительной степени сниженный у больных уже одной медикаментозно-гормональной терапией, существенным образом возрастал.

Хотя это повышение носило статистически достоверный характер только в случае индукции ее с помощью антигена миокарда, необходимо отметить, что и в случае индукции РТМЛ стрептолизин-О тенденция к повышению была достаточно выражена и уровень ее восстанавливался у больных ревмокардитом до нижней границы, при-

Таблица 3

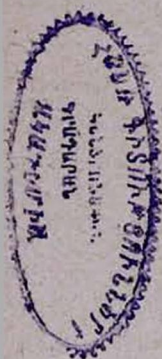
Исследование влияния двух типов антиревматической терапии на уровень РБТЛ, стимулированной стрептолизином—О.

Группа обследованных больных	Клиническая форма заболевания	Количество обследованных	Уровень РБТЛ до лечения		Значение Р	Уровень РБТЛ после лечения	
Основная	Первичный ревмокардит II—III ст. активности	40	8,5±1,03		<0,05	3,1±0,49	
	Возвратный ревмокардит II—III ст. активности	60		10,1±1,18	<0,05		5,0±0,93
Значение Р			>0,05	>0,05		<0,05	<0,05
Контрольная	Первичный ревмокардит II—III ст. активности	30	8,1±1,82		>0,05	7,9±2,01	
	Возвратный ревмокардит II—III ст. активности	30		10,6±1,81	>0,05		10,3±1,02

Таблица 4

Исследование влияния двух типов антиревматической терапии на уровень РТМЛ

Группа обследованных больных	Клиническая форма заболевания	Кол-ч. обслед. больн.	Уровень РТМЛ, индуцированной стрептолизин-ом—О до лечения		Значение Р	Уровень РТМЛ, индуцированной стрептолизин-ом—О после лечения		Уровень РТМЛ, индуцированной сердечным антигеном до лечения		Значение Р	Уровень РТМЛ, индуцированной сердечным антигеном после лечения	
Основная	Первичный ревмокардит II—III ст. активности	40	68,1±8,49		<0,05	113,0±17,45		52,5±8,11		<0,05	89,1±10,37	
	Возвратный ревмокардит II—III ст. активности	60		61,9±7,70	<0,05		102,6±9,08		49,6±5,62	<0,05		88,7±6,73
Значение Р Контрольная			>0,05	>0,05		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05		>0,05	>0,05
	Первичный ревмокардит II—III ст. активности	30	66,8±9,91		>0,05	96,3±7,55		52,5±10,33		<0,05	89,3±11,61	
	Возвратный ревмокардит II—III ст. активности	30		62,1±6,47	>0,05		84,6±9,43		50,2±4,29	<0,05		79,5±5,31



нимаемой за норму (80). Так, если до лечения уровень РТМЛ, индуцированный стрептолизин-О, у больных с первичным и возвратным ревмокардитом составлял соответственно $66,8 \pm 9,91$ и $62,1 \pm 6,47$, то после лечения соответствующие значения РТМЛ возрастали до $96,3 \pm 7,55$ и $84,6 \pm 9,43$ (различие показателей в соответствующих группах недостоверно, $P > 0,05$). Следует также отметить, что восстановление показателей РТМЛ, индуцированных стрептолизин-О, у больных, получавших и иммунотерапию, статистически значимо превосходило таковое у больных, находившихся только на медикаментозно-гормональной терапии.

Таким образом, можно констатировать факт, что использование при лечении больных с ревмокардитом медикаментозно-гормональной терапии, дополненной иммунотерапией, существенным образом улучшает динамику исследованных иммунологических показателей.

Снижая степень сенсибилизации организма больных к антигенам ткани миокарда и перекрестно-реагирующим с ними антигенам стрептококка, а также частично восстанавливая функциональный дефицит Т-системы больных, сочетанная терапия приводит к более выраженному благоприятному сдвигу в клиническом течении заболевания, при этом давая возможность сократить дозу гормональных препаратов и аспирина наполовину, сокращая тем самым частоту побочных осложнений, наблюдаемых от медикаментозно-гормональной терапии.

Институт кардиологии МЗ Арм. ССР им. Л. А. Оганесяна Поступила 25/XII 1979 г.

Կ. Գ. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ

ԱԿՏԻՎ ՌԵՎՄՈԿԱՐԴԻՏԻ ԲՈՒԺՈՒՄԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Խմուռթերապիայով լրացված հորմոնալ դեղորայքային բուժումը ակտիվ ունակադրիտով հիվանդների մոտ նկատելի կերպով բարելավվում է հետազոտված կլինիկական և իմունոլոգիական ցուցանիշների դինամիկան և հնարավորություն է տալիս կիսով չափ կրճատելու հորմոնալ դեղամիջոցի և ասպիրինի քանակը:

K. G. Martirosian

The Treatment of Active Rheumocarditis

S u m m a r y

The treatment of patients with active rheumocarditis with medicamental hormonal therapy combined with immunotherapy significantly improves the dynamics of the studied clinical and immunologic indices and allows to reduce the doses of hormonal preparations and aspirin to half.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. М., мед., 1976.
2. Носонова В. Д. Терапевтический архив, 1976, т. X, VIII, 1, 19—54.
3. Taussig M. J. Demonstration of suppressor T-cells in a population of education T-cells. Nature, 1974, 248, 4248, 238—239.