

С. Л. БОЛЯН, К. Г. МАРТИРОСЯН, Л. П. МИСКАРЯН,  
Р. Т. МЕЛИКЯН, Л. М. ТЕР-МКРТЧЯН, В. А. МКРТЧЯН

## КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЗМА ВВЕДЕНИЕМ АУТОЛОГИЧЕСКИХ ЛИМФОЦИТОВ

Изучена возможность снижения экспрессии аллергических и аутоаллергических реакций путем включения в комплекс лечения ревматизма иммунотерапии. Разработанный авторами способ комплексной терапии ревматизма является перспективным. Он позволяет снизить частоту побочных явлений.

В настоящее время нарушению иммунологического гомеостаза в патогенезе ревматизма придается большое значение [1, 2].

Изучение функциональной активности отдельных субпопуляций Т-клеток позволило ряду авторов [2—4] высказать предположение о механизме развития иммунодефицитного состояния при ревматических заболеваниях. Согласно их мнению, в патогенезе иммунопатологических реакций, наблюдаемых при ревматизме, основная роль принадлежит Т-клеткам супрессорам, функциональная активность которых резко снижается.

Исходя из этого, в настоящем исследовании мы задались целью изучить возможность устранения иммунодефицитного состояния при помощи ретрансфузии аутологических лимфоцитов, предварительно инкубированных *in vitro* для индукции супрессорной функциональной активности, а также снизить дозу гормональных иммунодепрессивных препаратов, применяемых при лечении активного ревматического процесса.

Под нашим наблюдением находились 160 больных ревматизмом (70—первичным и 90—возвратным ревмокардитом II—III степени активности ревматического процесса). По 30 больных первичным и возвратным ревмокардитом II—III степени составили контрольные группы.

Больным проводилась общепринятая схема медикаментозно-гормональной терапии. 40 больных первичным и 60 больных возвратным ревмокардитом, помимо медикаментозно-гормонального лечения, получили аутологические лимфоциты с супрессорной функциональной активностью. Доза гормональных препаратов при этом нами была снижена наполовину (10 мг преднизолона), снижалась также доза ацетилсалициловой кислоты (1,5 г в день).

Для получения лимфоцитов с супрессорной активностью из локтевой вены больных брали кровь (30—40 мл) в сосуд с гепарином (450—600 ед). Затем проводили свободное осаждение эритроцитов в течение 1—1,5 часа в термостате при температуре 37°, после чего отсасывали надосадочную плазму, подсчитывали количество клеток и доводили их концентрацию до  $1 \cdot 10^6$  кл/мл путем добавления среды 199. После добавления стрептококкового аллергена (0,5 кожных доз на 1 мл клеточной взвеси) клетки инкубировали в термостате при 37° в течение 6—8 часов, после чего дважды отмывали стерильным физиологическим раствором, центрифугировали (10 мин при 1000 об/мин), осадок ресуспендировали в физиологическом растворе (5 мл) и вводили внутривенно больным. Как правило, лимфоциты переливали хозяину клеток, т. е. тому, от кого они были получены.

Иммунологическую активность определяли при помощи реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ), реакции бласттрансформа-

ции лейкоцитов (РБТЛ), определения титров АСЛО и АСК в сыворотке крови, а также реакции спонтанного розеткообразования (Е-РОК). Реакции проводили на 2—3-й день после поступления (непосредственно перед введением лимфоцитов) и за 2—3 дня до выписки больных из стационара. В реакциях *in vitro* в качестве рестимулирующих агентов применяли стрептолизин-О и водно-солевой экстракт сердечной мышцы (200—300 мл), полученный от умерших с ревматическим пороком сердца.

Результаты исследований по изучению динамики изменений титров АСЛО и АСК в зависимости от характера лечения больных показали высокие титры указанных антистрептококковых антител во всех группах обследованных ( $526,2 \pm 67,62$ —АСЛО и  $302,0 \pm 41,4$ —АСК при первичном и  $449,3 \pm 32,7$ —АСЛО и  $415,7 \pm 48,6$ —АСК при возвратном ревмокардите). После завершения полного курса лечения наблюдалось снижение титров как АСЛО ( $201,5 \pm 38,1$  при первичном и  $206,2 \pm 21,6$  при возвратном), так и АСК (соответственно  $196,5 \pm 40,8$  и  $249,9 \pm 34,8$ ). Реакция спонтанного розеткообразования Т-клеток с эритроцитами барана выявила значительное снижение процента Т-клеток в периферической крови ( $39,3 \pm 4,7$  при первичном и  $37,5 \pm 2,5$  при возвратном ревмокардите). Заметного увеличения процента спонтанно-роzetкообразующих клеток в периферической крови нами не выявлено.

Результаты исследований по РБТЛ представлены в табл. 1. При поступлении больных на стационарное лечение процент blast-клеток, трансформированных при рестимуляции лимфоцитов стрептолизин-О, колеблется в пределах 8—10. После завершения курса лечения в тех группах больных, где применялась обычная медикаментозно-гормональная терапия, заметного снижения процента blastов не произошло. В группах больных, где в комплексе лечения применялась иммунотерапия, наблюдается снижение процента трансформированных в blastы лимфоцитов.

Из табл. 2 видно, что переливание аутологических лимфоцитов с супрессорной функциональной активностью в комплексе лечения оказывает благоприятное влияние на ответную реакцию лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов. Здесь происходит подавление способности лимфоцитов к синтезу фактора, угнетающего миграцию лейкоцитов. В противоположность этому в контрольных группах больных наблюдается высокий уровень положительных результатов. Аналогичная тенденция наблюдается и при применении в качестве антигена экстракта сердечной мышцы (табл. 2).

Таким образом, можно сказать, что лечение больных ревмокардитом сочетанной терапией, дополненной иммунотерапией, существенным образом улучшает динамику иммунологических показателей.

Снижая степень сенсибилизации организма больных к антигенам миокарда стрептококка, а также частично восстанавливая функциональный дефицит Т-системы больных, сочетанная терапия приводит к более благоприятному сдвигу в клиническом течении заболевания. При этом возникает возможность сократить дозу гормональных препаратов и

Таблица 1

Влияние медикаментозно-гормонального лечения и его сочетания с иммунотерапией на уровень РБТЛ, стимулированной стрептолизином-О

Группы больных		Число случаев	Сроки исследования	Уровень РБТЛ	Р
Основная	Первичный ревмокардит II—III степени активности	40	до лечения	$8,5 \pm 1,03$	$< 0,05$
			после лечения	$3,1 \pm 0,49$	
Основная	Возвратный ревмокардит II—III степени активности	60	до лечения	$10,1 \pm 1,18$	$< 0,05$
			после лечения	$5,1 \pm 0,93$	
Контрольная	Первичный ревмокардит II—III степени активности	30	до лечения	$8,1 \pm 1,82$	$> 0,05$
			после лечения	$7,9 \pm 2,01$	
Контрольная	Возвратный ревмокардит II—III степени активности	30	до лечения	$10,6 \pm 1,81$	$> 0,05$
			после лечения	$10,3 \pm 1,02$	
				$P_{1-3}$	$> 0,05$
				$P'_{1-3}$	$< 0,05$
				$P_{2-4}$	$> 0,05$
				$P'_{2-4}$	$< 0,05$

Таблица

Влияние медикаментозно-гормонального лечения и его сочетания с иммунотерапией на уровень РТМЛ, индуцированной стрептолизином-О и сердечным антигеном

Группы больных		Число случаев	Сроки исследования	Уровень РТМЛ со стрептолизином-О	Р	Уровень РТМЛ с сердечным антигеном	Р
Основная	Первичный ревмокардит II—III степени активности	40	до лечения	$68,1 \pm 8,49$	$< 0,05$	$52,5 \pm 8,11$	$< 0,05$
			после лечения	$113,0 \pm 17,45$		$89,1 \pm 10,37$	
Основная	Возвратный ревмокардит II—III степени активности	60	до лечения	$61,9 \pm 7,70$	$< 0,05$	$49,6 \pm 5,62$	$< 0,05$
			после лечения	$102,6 \pm 9,08$		$88,7 \pm 6,73$	
Контрольная	Первичный ревмокардит II—III степени активности	30	до лечения	$66,8 \pm 9,91$	$> 0,05$	$52,2 \pm 10,33$	$< 0,05$
			после лечения	$96,3 \pm 7,55$		$89,3 \pm 11,61$	
Контрольная	Возвратный ревмокардит II—III степени активности	30	до лечения	$62,1 \pm 6,47$	$> 0,05$	$50,2 \pm 4,29$	$< 0,05$
			после лечения	$84,6 \pm 9,43$		$79,5 \pm 5,31$	
				$P_{1-3}$	$> 0,05$	$> 0,05$	
				$P'_{1-3}$	$> 0,05$	$> 0,05$	
				$P_{2-4}$	$> 0,05$	$> 0,05$	
				$P'_{2-4}$	$> 0,05$	$> 0,05$	

$P_{1-3}$  — между 1 и 3 группами до лечения;  $P'_{1-3}$  — между 1 и 3 группами после лечения;  $P_{2-4}$  — между 2 и 4 группами до лечения;  $P'_{2-4}$  — между 2 и 4 группами после лечения.

Ս. Լ. ՅՈՒՅԱՆ, Կ. Գ. ՄԱՐՏԻՐՈՍՅԱՆ, Լ. Պ. ՄԻՍԿԱՐՅԱՆ, Ռ. Թ. ՄԵԼԻԿՅԱՆ,  
Լ. Մ. ՏԵՐ-ՄԿՐՏՉԻԱՆ, Վ. Ա. ՄԿՐՏՉԻԱՆ

**ՍՈՒՊՐԵՍՈՐ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ Դ-ԲՋԻՋՆԵՐԸ ՌԵՎԻՍԱՏԻՉՄԻ  
ԿՈՄՊԼԵՔՍ ԲՈՒԺՄԱՆ ՄԵՋ**

Հեղինակների կողմից ուսումնասիրված է ուսումնասիրված է բարձր ակտիվության ժամանակ ալերգիկ և աուտոալերգիկ ռեակցիաների արտահայտվածության իջեցման հնարավորությունը թիմուային ծագման լիմֆոցիտների օգնությամբ:

Կատարված հետազոտությունները ցույց են տվել, որ ուսումնասիրված բուժման ժամանակ կիրառված չափի հնարավոր է իջեցնել պրեդնիզոլոնի և ասպիրինի դոզաները, եթե կոմպլեքսային հակաուսումնասիրված բուժման մեջ կիրառվեն նաև իմունոթերապիան Դ-սուպրեսոր լիմֆոցիտների օգնությամբ:

Փորձանոթում լիմֆոցիտների ճնշիչ հատկությունը խթանելու դեպքում այդ բջիջները տիրոջը (այն հիվանդին, որից նրանք ստացված են) ներարկվելու դեպքում հանգեցնում են իմունոպաթոլոգիկ կոնֆլիկտի նվազեցմանը և դրանով իսկ նպաստում բուժման արդյունավետության բարձրացմանը:

Կողմնակի և անցանկալի ռեակցիաների բացակայությունը նման լիմֆոցիտների ներարկումից հետո թույլ է տալիս հեղինակներին կիրառել այդ մեթոդը բարձր ակտիվությամբ ընթացող ուսումնասիրված բուժման ժամանակ:

S. L. YEOLIAN, K. G. MARTIROSIAN, L. P. MISKARIAN, R. T. MELIKIAN,  
L. M. TER-MKRTCHIAN, V. A. MKRTCHIAN

**COMPLEX TREATMENT OF RHEUMATISM BY INJECTION OF  
AUTOLOGIC LYMPHOCYTES**

The possibility of lowering of the allergic and autoallergic reactions expression by including immunotherapy in the complex treatment of rheumatism has been studied. The method of the complex treatment of rheumatism, worked out by the authors, is perspective and allows to avoid some side effects.

**Л И Т Е Р А Т У Р А**

1. Насонова В. Д. Тер. архив, 1976, X, VIII, 1, стр. 49.
2. Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. М., 1976.
3. Петров Р. В. Тез. докл. X сессии общего собрания АМН СССР. М., 1978, стр. 14.
4. Сигидин Я. М. Тер. архив, 1979, 4, 2, стр. 138.
5. Хаитов Р. М., Гариб Ф. Ю. Тер. архив, 1974, X, 11, стр. 36.
6. Шумаков М. М. Тер. архив, 1978, 9, стр. 146.
7. Egan H. S., Eksiedt R. D. Immunol., 1975, 18, 365.
8. Taussing M. J. Nature, 1974, 248, 4248, 238.