

Министерство науки и высшего образования РФ  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Ульяновский государственный университет»

*На правах рукописи*

**Голубцова Татьяна Сергеевна**

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ТОПИЧЕСКОЙ СУТОЧНОЙ  
ТЕРМОМЕТРИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ  
ОКСИГЕНАЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО  
АРТРИТА**

3.1.18 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор

Песков Андрей Борисович

Ульяновск

2022

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	<b>Стр.</b>
ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Ревматоидный артрит как серьезная медико-социальная проблема.....	12
1.2. Современная стратегия лечения ревматоидного артрита.....	16
1.3. Гипербарическая оксигенация как метод немедикаментозного лечения ревматоидного артрита.....	21
1.4. Визуализация температуры тела. Эволюция термометрии. Суточный мониторинг температуры как один из перспективных методов обследования.....	31
1.5. Общая и локальная гипертермия. Температура тела у больных, страдающих ревматоидным артритом (диагностическое и прогностическое значение).....	36
1.6. Применение топической суточной термометрии для оценки эффективности курса гипербарической оксигенации у больных ревматоидным артритом.....	39
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Дизайн исследования .....	41
2.2. Материалы исследования .....	48
2.3. Методы исследования.....	54
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....	61
3.1 Анализ эффективности включения курса гипербарической оксигенации в стандартную схему терапии ревматоидного артрита у пациентов с сопутствующей анемией .....	61
3.2. Прогностическое значение топической суточной термометрии при оценке эффективности курса гипербарической оксигенации у больных, страдающих ревматоидным артритом.....	72
3.2.1 Сравнительный анализ температурных кривых в области симметричных суставов с различной степенью активности воспаления у пациентов, страдающих ревматоидным артритом.....	72

3.2.2 Динамика локальной температуры в области пораженных суставов у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, под воздействием гипербарической оксигенации и ее прогностическое значение.....	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	106
ВЫВОДЫ.....	118
Практические рекомендации.....	119
Список сокращений и условных обозначений.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	122

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное социально значимое заболевание суставов с широким спектром системных (внесуставных) проявлений [3; 8; 21; 35; 87; 88; 172; 200]. Распространенность РА составляет 0,2% - 2% [5; 15; 70; 103; 140; 167] с ежегодной частотой выявления новых случаев около 0,02% [96]. Начало болезни чаще всего приходится на трудоспособный возраст (45 – 54 года) [2; 36; 87] и примерно 13% пациентов уже через 6 месяцев от дебюта заболевания утрачивают трудоспособность [15; 21; 25; 36; 71; 126; 157]. Продолжительность жизни пациентов, страдающих РА, в среднем сокращается на 3-10 лет [71; 104; 119; 163; 185]. Скованность и деструкция суставов [2; 120; 151; 175; 176; 200], сопровождающиеся болевым синдромом [163; 187; 189; 208] и вовлечением в процесс других органов и систем [69], наличие побочных эффектов проводимого лечения [20; 199], редкое развитие длительных ремиссий [20; 198] негативно влияют на психологическое состояние больных и приводят к значительным функциональным и социальным ограничениям [20; 26; 85; 118; 125; 140; 151; 184; 187; 201]. С учетом высокой стоимости лечения и реабилитации пациентов, страдающих РА, как для системы здравоохранения, социальной системы, так и для самого больного [10; 90; 104] крайне актуальной остается задача разработки тактики ведения больных РА с учетом максимальной отдачи от затрачиваемых средств.

Несмотря на фармакологический прогресс в терапии РА в настоящее время не теряют свою значимость различные физиотерапевтические методы лечения: магнитотерапия, парафинотерапия, механотерапия, криотерапия, акупунктура, ортезирование, лечебная физкультура, массаж и другие [34; 64]. Особое место среди немедикаментозных методов терапии РА занимает гипербарическая оксигенация (ГБО). ГБО – метод, улучшающий микроциркуляцию,

способствующий уменьшению выраженности гипоксии [42; 109; 196; 209] и активности хронического воспаления [92; 123; 125; 160], усиливающий коллатеральное кровообращение и активизирующий выработку эндогенных кортикостероидов [55; 93; 95].

Эффективность фармакотерапии РА взаимосвязана с интенсивностью кровотока в пораженном суставе причем, чем выше величина кровотока, тем интенсивнее происходит накопление лекарственных веществ в пораженной ткани и, соответственно, тем большей оказывается эффективность [103]. ГБО является методикой, в значительной части случаев приводящей к усилению регионарного кровотока в патологическом очаге [95], поэтому логичным представляется предположение о прогнозировании эффективности ГБО у больных РА на основе индивидуальной реакции регионарного параартикулярного кровотока в области аффектированных суставов в ответ на воздействие. Усиление артериального кровотока сопровождается локальным повышением температуры окружающей ткани [83; 180]. Таким образом, динамическое измерение температуры в параартикулярных областях больных РА, подверженных воздействию ГБО, потенциально может оказаться искомым предиктором. Для оценки температурной реакции логичным представляется применение метода, не вызывающего травматизацию и пригодного для использования, как у стационарных, так и у амбулаторных пациентов, что послужило основанием для выбора топической суточной термометрии (ТСТ) в качестве наиболее удобного метода регистрации локальной температуры [50].

### **Степень разработанности темы**

Достижения современной фармакотерапии РА привели к повышению качества жизни больных, удлинению периода ремиссии, более длительной стабилизации состояния, однако в значительной части случаев ее эффективность оказывается недостаточной, поэтому актуальным представляется применение дополнительных вмешательств, потенцирующих медикаментозное воздействие

и/или уменьшающих неблагоприятные эффекты. Среди немедикаментозных вмешательств, применяемых в лечении РА, особое место занимает гипербарическая оксигенация, как метод, длительно применяющийся в мире, в том числе в России, и получивший широкое распространение в клиниках и амбулаториях. Вместе с тем, вопрос об эффективности ГБО по-прежнему остается открытым, так как качественных исследований, организованных по принципам доказательной медицины, не проводилось, а многочисленные неконтролируемые исследования приводили к противоречивым результатам [121; 122]. Следует отметить, что ряд авторов склоняются к точке зрения о неодинаковом действии процедуры на различных пациентов [121; 122; 146; 148]. Соответственно, встает вопрос о поиске предикторов эффективности ГБО, применяющегося в комплексной терапии различных заболеваний, в частности для лечения РА. Эта проблема изучена недостаточно, и в доступной литературе встречаются лишь немногочисленные данные о способах оценки эффективности курса ГБО с применением ретроспективного анализа [56; 95]. В монографии авторов Ravil Nigmedzyanov и Lev Glaznikov «Challenges in Treating Combat Injuries» описана зависимость результатов лечения гипербарическим кислородом от сосудистой реакции конъюнктивы на гипероксию во время первого сеанса [164], что позволило авторам рассматривать выявленный феномен как предиктор эффективности курса ГБО, но данный способ не получил широкого применения из-за сложности оценки сосудистой реакции на гипероксию в рутинной клинической практике.

### **Цель исследования**

Оценить прогностическое значение применения топической суточной термометрии кожи околоуставных областей для определения индивидуальной эффективности гипербарической оксигенации в комплексной терапии ревматоидного артрита.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить влияние применения гипербарической оксигенации в комплексной терапии ревматоидного артрита на клинические и лабораторные показатели активности.
2. Исследовать эффективность комплексной терапии с включением курса гипербарической оксигенации у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, в том числе с сопутствующей анемией.
3. Оценить возможность применения метода топической суточной термометрии для прогнозирования эффективности включения гипербарической оксигенации в комплексное лечение пациентов, страдающих ревматоидным артритом.

### **Научная новизна работы**

Изучено влияние включения ГБО в комплексное лечение пациентов, страдающих РА, на клинические и лабораторные показатели активности РА во взаимосвязи с динамикой температуры кожных покровов в области пораженных суставов.

Впервые установлено, что повышение локальной температуры во время первого сеанса ГБО не менее чем на  $0,2^{\circ}\text{C}$  коррелирует с более высокими показателями эффективности комплексной терапии РА (Патент РФ №2611906, приоритет от 08.12.2015г.), что позволяет выделить контингент больных с ожидаемой высокой эффективностью применения ГБО (чувствительность - 91,7%; специфичность - 88,9%). Установлено, что позитивные клинические эффекты ГБО у больных РА наиболее выражены при сочетании заболевания с анемическим синдромом.

Предложен метод «ранжированной температурной кривой» (построены вариационные ряды в порядке убывания числового значения локальной

температуры с сохранением частоты их встречаемости) для визуализации изотермических временных интервалов на протяжении периода термометрии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты топической суточной термометрии (ТСТ) во время первого сеанса ГБО могут служить инструментом прогнозирования целесообразности добавления курса ГБО к стандартной схеме терапии РА у госпитализированных пациентов.

Метод «ранжированной температурной кривой», разработанный в ходе обработки данных суточного мониторинга локальной температуры, позволяет визуализировать температурные различия в симметричных точках регистрации и охарактеризовать продолжительность изотермических временных интервалов в разных точках регистрации. Метод может быть также использован в других областях медицины.

### **Методология и методы исследования**

Проведен анализ данных отечественной и зарубежной литературы по вопросам медикаментозной и немедикаментозной терапии РА, а также целесообразности и эффективности применения ГБО у больных РА. Проведено поисковое, контролируемое, проспективное исследование с применением рандомизации среди пациентов, страдавших РА и прошедших курс стационарного лечения в ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. В исследовании были использованы методы: клинико-статистический, лабораторный и инструментальный. Расчет статистических данных проводили с использованием компьютерных программ.



## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Эффективность гипербарической оксигенации у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, ассоциирована с локальной гипертермической реакцией кожи над пораженным суставом во время проведения процедуры и с наличием сопутствующего анемического синдрома.

2. Изменение температуры кожи над пораженным суставом во время первого сеанса гипербарической оксигенации, регистрируемое с помощью метода топической суточной термометрии, позволяет прогнозировать эффективность курсового применения данного физиотерапевтического метода: эффективность максимальна при повышении показателя как минимум на  $0,2^{\circ}\text{C}$  (чувствительность 91,7%, специфичность 88,9%).

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность ревматологического отделения и кабинета гипербарической оксигенации отделения физиотерапии и реабилитации ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница. Материалы диссертационной работы используются в учебных программах кафедры последипломного образования и семейной медицины ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Министерства образования и науки РФ.

## **Личный вклад автора**

Автором лично проведен анализ литературных источников по теме исследования, проведены отбор больных для включения в исследование, сбор клинических данных на этапах исследования, анализ историй болезни стационарного больного, анализ полученных результатов и их статистическая обработка. Автор лично проводил сеансы ГБО и участвовал в мониторингирование

температуры кожных покровов (доля личного участия 100%). По результатам исследования подготовлены и опубликованы 10 печатных работ единолично и в соавторстве (доля личного участия составляет от 50% до 100 %). Разработан в соавторстве способ прогнозирования эффективности ГБО у больных РА, доля личного участия составляет 50 %.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов исследования основана на достаточной по численности выборке больных, на распределении больных по группам сравнения, сопоставимым по количеству, возрасту и полу и наличию сопутствующих заболеваний, на применении современных методик исследования. При статистической обработке результатов исследования применялись традиционные методы описательной и сравнительной статистики. Обработка проведена средствами Statistica 6.0.

Результаты доложены на IV Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи «Коморбидные состояния в репродуктивном здоровье населения» (г. Ульяновск, 2015 г.); Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные научные исследования» (г. Самара, 2016 г.); XXII Международной научно-практической конференции «Новое слово в науке и практике: гипотезы и апробация результатов исследований» (г. Новосибирск, 2016 г.); международной научно-практической конференции «Новая наука: от идеи к результату» (г. Сургут, 2016 г.); III съезде терапевтов Северо–Кавказского федерального округа (г. Ставрополь, 2016г.); VI Всероссийская конференция с международным участием «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (г. Ульяновск, 2016 г.); 53-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции «Роль современного здравоохранения в решении приоритетных задач развития общества» (Ульяновск, 2018).

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Областью исследования диссертации является изучение эффективности применения немедикаментозного способа воздействия (ГБО), у пациентов страдающих РА, в том числе в сочетании с анемическим синдромом. Полученные результаты позволяют прогнозировать эффективность указанного немедикаментозного способа воздействия в зависимости от результатов температуры над пораженными суставами. Указанная область, способы исследования и полученные результаты соответствуют паспорту специальности 3.1.18 – Внутренние болезни (пункт 4 и 5).

## **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора отечественной и зарубежной литературы, характеристики участников исследования, дизайна диссертационного исследования и методов исследования, главы результатов собственных исследований с их обсуждением, выводов, рекомендаций для практического здравоохранения и списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 28 рисунками и 25 таблицами. Литературный указатель содержит 210 источников литературы (114 отечественных и 96 зарубежных авторов).

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных исследований и получен патент РФ на изобретение.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Ревматоидный артрит как медико-социальная проблема

Ревматоидный артрит — системное аутоиммунное ревматологическое заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением в синовиальной оболочке суставов и широким спектром внесуставных (системных) проявлений [15; 36; 88; 145; 176; 204]. Согласно современным патогенетическим представлениям, в основе развития РА лежит генерализованный дефект механизмов регуляции иммунного ответа, определяющих развитие клеточных и гуморальных реакций [106], что приводит к дальнейшему прогрессированию хронического воспаления, которое затрагивает не только суставы, но и различные органы и системы [204]. Усовершенствование знаний о патогенезе воспаления при РА, способствует пониманию и решению многих проблем в области ревматологии, общемедицинских и междисциплинарных вопросов, а также уменьшает социальное бремя, которое данное хроническое инвалидизирующее и «дорогостоящее» заболевание накладывает на современное общество, выделяет РА среди ревматических заболеваний [113; 128; 136; 158].

Ревматоидный артрит – это распространенное аутоиммунное заболевание, которое встречается во всех странах и климатических и географических зонах [36; 136; 158]. Согласно результатам международных эпидемиологических исследований встречаемость данной патологии в общей популяции составляет от 0,2% до 2% [5; 21; 74; 142; 168; 179], 0,61% в Российской Федерации (РФ) [28; 88], а ежегодная частота выявления новых случаев заболевания около 0,02% [88; 96]. Среди больных РА преобладают женщины - соотношение мужчин и женщин 1:5 [88]. Наибольшее число случаев начала болезни приходится на возраст 45 – 54 года (в РФ средний возраст составляет  $56 \pm 13,7$  лет [88]), т.е. на трудоспособный и наиболее продуктивный период жизни людей.

Ревматологические заболевания, и РА в их числе, являются актуальными не

только в силу достаточно высокой распространенности, но и в связи со значимым влиянием на качество жизни ввиду ограничения физической активности, трудоспособности, сокращения ожидаемой продолжительности жизни на 3-10 лет [79; 104; 179; 201]. В большинстве случаев увеличение смертности пациентов с РА обусловлено высоким риском развития кардиоваскулярных осложнений (сердечнососудистая смертность при РА на 60% выше, чем в общепринятой популяции) [5; 16; 28; 101; 141; 149; 175; 189; 197].

РА негативно влияет на физическое состояние больных и вызывает различной степени выраженности ограничения жизнедеятельности человека, в первую очередь его двигательной функции [80; 136; 151; 168; 176; 201; 206]. Ревматические заболевания занимают лидирующие позиции по показателям нетрудоспособности, уже через 6 месяцев от дебюта заболевания примерно 13% пациентов имеют ограничения трудоспособности, через 10 лет процент нетрудоспособных достигает 50% и 67% к 15-му году заболевания [21; 22; 28; 79; 158; 201; 206]. Изменение стратегии лечения РА и внедрение терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) привели к уменьшению уровня потери трудоспособности у пациентов, страдающих РА, примерно на 2% в год [40; 145].

Социально-экономическая проблема РА обусловлена не только стойкой утратой трудоспособности населения, но и пропусками рабочих дней (абсентеизм), либо присутствии человека на рабочем месте, но с уменьшением качества и производительности труда, в вынужденном снижении степени занятости работника, например переходе на сокращенный рабочий день (презентеизм). По данным G.A. Geuskens и соавторов примерно 35% пациентов, страдающих РА менее года, отсутствовали на рабочем месте в связи с временной утратой нетрудоспособности более 2 недель за 6 месяцев [137]. Согласно данным S. Merkesdal и соавторов в течение первых 3 лет от дебюта заболевания пациенты, страдающие РА, временно нетрудоспособны в среднем 82 дня в год [150]. В 2010 году в России проведено исследование, по данным которого 56 293 пациента с различной длительностью РА и получившие лечение в условиях

стационара были временно нетрудоспособны 1 073 703 дня за весь период наблюдения, что в среднем составило 19 дней в год на одного пациента [10]. Согласно данным обобщенных исследований по уровню производительности труда у пациентов, страдающих РА, средняя величина годового абсентеизма составила 39 дней [8; 21; 193]. Также следует отметить, что уже на ранней стадии развития РА снижается производительность труда у пациентов, сохранивших в той или иной степени способность выполнять свои профессиональные обязанности [21; 201].

Постоянные суставные боли, скованность [8; 114; 124; 166; 192; 208] и деструкция суставов, как исход медленно прогрессирующего или быстро прогрессирующего симметричного эрозивного артрита [2; 3; 69; 184; 187; 201; 204], вовлечение в процесс других органов и систем [204], нарушение сна [124; 190; 192; 208], нежелательные явления на фоне проводимой терапии [8; 20], редкое развитие длительных ремиссий [8; 69; 200; 207] приводит к значительным функциональным и социальным ограничениям и негативно влияет на психологическое состояние больных, значительно ухудшая их качество жизни (КЖ) [20; 26; 72; 87; 142; 165; 183; 186; 192; 194; 200; 201; 206]. По данным литературы при исследовании психоэмоционального статуса у больных РА выявлена высокая частота тревожно-депрессивных расстройств (согласно Госпитальной шкале тревоги и депрессии клинически выраженная тревога наблюдалась у каждого третьего больного и более чем у половины – субклиническая) [20; 26; 43; 89; 208].

Ревматоидный артрит – заболевание требующее больших затрат как со стороны системы здравоохранения, так и со стороны социальной системы, а так же для самого пациента [10; 104; 113]. По данным различных зарубежных исследований цена лечения РА колеблется в пределах от 2 до 22 тысяч евро в год [29]. Согласно литературным данным на обеспечение лекарственными средствами 1 одного пациента в год требуется 450 – 1400 долларов, на посещения врача – 450-1200 долларов, на проведение стационарного обследования и лечения – от 900 до 5100 долларов [104]. Д.В. Горячев и Ш.Ф. Эрдес в своей работе показали,

что в 2010 году в России суммарные затраты на 1 пациента, страдающего РА, при назначении базовых противовоспалительных препаратов (БПВП) составило 80 тысяч рублей в год [112]. Если экстраполировать эти данные на всех зарегистрированных в РФ больных РА, то затраты будут превышать 640 млн долларов США в год [10]. Это только медицинские затраты, который составляют меньшую часть экономического бремени, наибольшая часть приходится на: снижение производимого продукта около 32%, неофициальный уход до 19% и немедицинские затраты до 14% от общей суммы затрат [104; 127]. Следует отметить, что ухудшение функции суставов приводит к увеличению как прямых, так и непрямых расходов на заболевание [2; 104; 127], а совершенствование и модернизация диагностических методов и схем терапии приводят к еще большему «удорожанию» заболевания.

В России основное бремя по лечению больных РА (в частности лечение ГИБП) ложится на бюджет, который имеет ограничения для проведения дорогостоящих методов обследования и лечения [112]. Помимо этого наличие сопутствующих заболеваний и осложнений ведет к увеличению стоимости лечения больных РА [74]. Таким образом, в современных условиях крайне важной остается задача выработки тактики лечения РА с учетом максимальной эффективности от затрачиваемых ресурсов на пул пациентов, страдающих РА в целом.

Таким образом, РА является хроническим широко распространенным заболеванием с большим медицинским и социальным значением. Трудно переоценить колоссальный ущерб, наносимый обществу за счет уменьшения продолжительности и качества жизни пациентов, а также ранней утраты трудоспособности, которая может наступить уже в первые 5 лет от начала заболевания при отсутствии своевременно начатой терапии.

## 1.2. Современная стратегия лечения ревматоидного артрита

В «доантицитокиновую» эру ревматологи могли лишь купировать воспаление, уменьшить боль. В современном мире оптимизация терапии РА привела к существенному улучшению его исходов и позволяет добиться не только снижения активности болезни, но и ремиссии, особенно на ранних стадиях [1; 35; 40; 113; 128; 139; 145; 159; 176; 195; 200]. Следует отметить, что повышения эффективности лечения удалость достигнуть как за счет изменения сроков и схем терапии, так и за счет расширения списка используемых лекарственных препаратов для лечения РА, что в первую очередь связано с разработкой и внедрением в практику препаратов биологического действия [38; 44; 68; 76]. В основе новой стратегии лежит раннее выявление заболевания, что позволяет начать очень раннюю активную тщательно контролируемую противовоспалительную терапию («окно возможности») [1; 2; 9; 35; 38; 40; 44; 54; 66; 71; 78; 105; 118; 145; 180], цель которой – достижение ремиссии или низкой активности в максимально короткие сроки (концепция «Лечение до достижения цели» – Treat to Target (T2T)) [66; 67; 68; 69; 129; 131; 132; 133; 135; 185; 200; 207]. Основой для реализации нового подхода ведения пациентов, страдающих РА, стала разработка новых классификационных критериев РА, направленных на раннюю постановку диагноза, критериев снижения активности заболевания и ремиссии, а также усовершенствование классификации противовоспалительных препаратов, применяемых для лечения РА [68; 69; 155; 195; 206]. Так как в дебюте заболевания еще нет деструкции суставов, но есть активное воспаление синовиальной оболочки, то при своевременной инициации адекватной противовоспалительной терапии представляется возможным предотвратить прогрессирование функциональных ограничений пациентов, а с течением времени при продолжающемся активном воспалении в суставе происходят анатомически необратимые изменения и соответственно прогрессирование функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата [2; 9; 21; 22; 84], что легло в основу разработанной стратегии по ранней диагностике и



назначению очень ранней агрессивной противовоспалительной терапии.

Лекарственные средства, применяемые в лечении РА разделяют на две большие группы: противовоспалительные симптоматические препараты и препараты, которые помогают контролировать болезнь [77]. К первой группе лекарственных средств относят быстродействующие симптоматические препараты: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды (ГК) [6; 9]. Представители второй группы – это медленнодействующие симптоматические препараты (цитостатики, аминохинолиновые производные и соли золота) [6; 9]. При появлении болей в суставах еще до установления диагноза пациентам рекомендуют прием НПВП, так они способствуют уменьшению выраженности и продолжительности болевого синдрома, сокращению периода утренней скованности, а также улучшают функциональные способности опорно-двигательного аппарата, повышают КЖ пациентов, но, чаще всего, не способны уменьшить скорость прогрессирования структурных изменений в суставах [41; 75; 91; 168]. Тем не менее, следует учитывать, что НПВП обладают нефротоксическим действием, негативно влияют на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, а также способны вызывать тромботические события [5; 49; 91].

Прорыв в лечении РА осуществили американские ученые P.S. Hensch, E.C. Kendall и T. Reichstein, которые выявили очень высокую эффективность ГК при РА (в 1950 г получили Нобелевскую премию) [106]. Однако быстрый противовоспалительный и обезболивающий эффект привел к их частому необоснованному назначению в неадекватных дозах, что способствует развитию тяжелых осложнений, утяжелению течения болезни, уменьшению продолжительности жизни пациентов и приводит к перерывам в базисной терапии [91; 103], поэтому прием ГК должен быть под постоянным контролем, что позволит ограничить число побочных эффектов [44]. На современном этапе развития медицины, следуя рекомендациям европейской антиревматической лиги, в течение первых 6 месяцев от дебюта заболевания можно рассмотреть применение ГК в низких дозах в сочетании с одним или несколькими

препаратами из группы БПВП [68; 85; 133], но необходимо отметить, что их необходимо отменить как только с клинической точки зрения представится такая возможность [68; 85; 103; 133]. Назначение минимальных доз ГК подчеркивается и в рекомендациях EULAR по профилактике сердечнососудистого риска при РА, так как ГК, подавляя воспаление, способствуют снижению риска развития атеросклероза и сердечнососудистых заболеваний, парадоксально нормализуя обмен углеводов и липидов [5; 62; 68]. Монотерапия ГК не рекомендуется, но может применяться в исключительных случаях, когда противопоказано применение всех других БПВП и ГИБП [68]. Следует отметить, что всем пациентам, которым необходимо принимать ГК, следует порекомендовать также принимать препараты кальция в суточной дозе от 1200 мг и витамина D в суточной дозе 800 МЕ, гипотензивные препараты, ингибиторы протонной помпы и препараты обладающие антирезорбтивным действием, [91]. Назначение дополнительных препаратов имеет свои недостатки, так прием ингибиторов протонной помпы может вызвать и/или усугубить процессы уменьшения минеральной плотности костной ткани, что чревато развитием различных низкоэнергетических переломов [12; 168]. Особое место в комплексном лечении РА занимает локальное использование ГК, которое применяется при наличии воспалительного процесса в ограниченном числе суставов [9].

Препараты второй группы, способны воздействовать на патогенетические механизмы развития заболевания и приводят к замедлению прогрессирования РА. Данная группа препаратов имеют ряд общих свойств: медленное наступление лечебного эффекта, который начинается примерно через 2 – 3 месяца от начала приема препарата, и проявление максимального эффекта примерно через 6 – 8 месяцев непрерывной терапии); надежное подавление активности заболевания; способность индуцировать ремиссию и влиять на темпы рентгенологического прогрессирования [6; 7; 9; 39; 54]. К ним относятся базовые противовоспалительные препараты (БПВП) и ГИБП [69; 158; 184]. Согласно рекомендациям EULAR, лечение БПВП должно быть начато сразу же после верификации диагноза РА [1; 9; 28; 54; 68; 69; 71; 84; 119; 139; 187; 195; 199; 204].

Наиболее изученным и часто используемым БПВП является метотрексат (МТ) - «золотой» стандарт терапии РА, который обладает прекрасным соотношением эффективности / токсичность [1; 54; 65; 68; 71; 159]. По данным рандомизированных клинических исследований МТ не отличается эффективностью и безопасностью от других БПВП [192], но в клинической практике кардинально их превосходит по этим характеристикам [152; 173]. По данным регистра NOR-DMARD применение МТ способствует развитию «безлекарственной ремиссии» (Leiden Early Arthritis Cohort), низкой активности болезни и увеличивает число пациентов в ремиссии [88; 171; 197; 200], снижает потребность в протезировании суставов [88; 130]. Согласно материалам 25 летнего наблюдательного исследования у пациентов, страдающих РА, при применении МТ в течение 12 месяцев и более регистрируется снижение летальности на 70%. Монотерапия эффективна у 30-60% пациентов, при недостаточном эффекте рекомендуют использовать комбинированную терапию МТ в сочетании с БПВП или МТ и ГИБП [88; 132; 161; 199; 204; 206; 207]. В настоящее время получены убедительные данные, что для повышения эффективности МТ лучше выбирать подкожную форму введения препарата [38; 65; 85; 88; 116; 158; 161; 183]. На фоне лечения необходимо проводить мониторинг клинических и биохимических показателей активности РА, а также оценивать переносимость выбранного базисного средства каждые 1-3 месяца [1; 6; 40; 65; 71; 105; 132; 134; 159; 161; 207], в случае тяжелого течения заболевания, рефрактерного к проводимой базисной терапии, требуется решение вопроса о назначении ГИБП [65; 78; 181]. К сожалению, даже при своевременном назначении терапии (в первые 2 месяца – в очень ранний период болезни) не всегда возможно добиться выраженного клинического эффекта, что возможно связано с тем, что больной может не ответить на БПВП либо достаточно часто через 1–2 года терапии эффективность БПВП уменьшается, а также у некоторых больных из-за симптомов непереносимости может потребоваться последовательная смена БПВП [76; 181]. БПВП оказывают выраженный противовоспалительный и антидеструктивный эффект [131; 161], но на фоне

терапии данной группой препаратов регистрируются усугубление мембрано-патологических процессов и нарушение фагоцитарной активности нейтрофилов, что способствует развитию инфекционных осложнений базисной терапии [130; 170]. Для уменьшения выраженности нежелательных явлений рекомендуют комбинировать прием МТ с приемом препаратов фолиевой кислоты [9].

Прогресс фармакологии и медицины привел к созданию принципиально новых лекарственных средств для лечения РА – генно-инженерных биологических препаратов, которые ингибируют активность провоспалительных цитокинов и патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса [68; 101; 171], что позволило улучшить результаты терапии РА, добиваться ремиссии заболевания и сдерживать развитие деструктивных изменений суставов [101]. Ремиссия или низкая активность заболевания стали реальностью у 15–20% больных [201]. ГИБП – группа препаратов обладающих высокой эффективностью, быстрым наступлением терапевтического эффекта, активным влиянием как на суставные, так и на системные проявления РА, оказывающих значимое воздействие на качество жизни, физические и психологические параметры болезни, на фоне приема которых регистрируется относительно небольшое количество нежелательных явлений [9]. Однако высокая стоимость данного вида лечения ограничивает его доступность для больных РА, нуждающихся в этих препаратах, даже в экономически высокоразвитых странах [11; 172; 206]. Несмотря на высокую эффективность ГИБП у некоторых пациентов может возникнуть как первичная, так и вторичная резистентность [40; 62; 68; 76; 197], для снижения которой целесообразно комбинировать прием ГИБП с МТ [62]. Наряду с поиском новых «мишеней» использования ГИБП следует также обратить внимание на оптимизацию частоты назначения и способы введения препаратов для повышения комфорта пациентов [69].

Первыми из ГИБП на рынок вышли препараты группы ингибиторов ФНО $\alpha$ . Безопасность и эффективность различных препаратов в группе ингибиторов ФНО $\alpha$  практически одинакова [174], но назначение их в комбинации с МТ или

иными БПВП позволяет значительно улучшить качество жизни и прогноз заболевания, увеличить количество и длительность периодов ремиссии и способствует снижению скорости прогрессирования деструкции суставов в ряде случаев, тем самым позволяя сохранить трудоспособность [130]. Также необходимо отметить что, каждый препарат характеризуется своими особенностями, которые связаны со структурными отличиями, способом и удобством его применения, кратностью введения (с учетом его фармакодинамики), болевыми ощущениями при введении, а также скоростью наступления эффекта и его.

В настоящее время обсуждается вопрос о возможности отмены терапии ГИБП при достижении ремиссии заболевания, а также сохранении безлекарственной ремиссии РА [37; 65]. Согласно данным некоторых исследований у ряда пациентов удается успешно отменить терапию ГИБП [190], но у большинства при отмене ГИБП, в среднем через 12 недель развивается обострение заболевания, а повторное назначение прежней схемы лечения оказывается достоверно менее эффективным [1].

В заключении следует отметить, что, несмотря на имеющийся в настоящее время широкий спектр препаратов для лечения РА, достаточно эффективной схемы терапии данного заболевания до сих пор не разработано [1; 22].

### **1.3. Гипербарическая оксигенация как метод немедикаментозного лечения ревматоидного артрита**

Современному медицинскому сообществу известно большое количество хронических заболеваний, имеющих воспалительный характер. Воспаление создает гипоксическое микроокружение в тканях, состояние так называемой воспалительной гипоксии [27; 156; 169; 191]. Клетки в тканях, подверженных воспалению, подвергаются серьезной компроментации, они не способны вызывать адаптивные реакции и в конечном итоге в тканях развиваться фиброз и микрососудистый дефицит. Поражение сосудов микроциркуляторного русла с

последующим ухудшением кровоснабжения, развитием ацидоза и нарушением тканевого метаболизма, в свою очередь приводит к усугублению гипоксии [27; 156; 169; 191]. Поиски путей, позволяющих предотвратить этот «порочный круг», привлекли внимание к методу ГБО (гипербарическая оксигенация), как способу «насильственного» увеличения кислородных запасов организма при вдыхании кислорода под повышенным барометрическим давлением. В основе его терапевтического эффекта лежит значительное увеличение кислородной емкости жидких сред организма (в первую очередь это кровь, лимфа, тканевая жидкость и т. д.), преимущественно за счет повышения растворения кислорода в них, которые становятся мощными переносчиками кислорода к клеткам [42; 48; 56; 110; 138; 196]. Особенностью ГБО является ее способность нивелировать кислородный дефицит на фоне снижения скорости кровотока как в отдельных участках тела, так и в целом [56; 110].

Гипербарическому кислороду присущи три биологических свойства - замещение, стимулирование и ингибирование, на которых основаны его основные эффекты.

Антигипоксический эффект достигается посредством нормализации тканевого парциального давления кислорода, что позволяет поддерживать энергетический потенциал клеток в условиях гипоксии на должном уровне, при этом сохраняется адаптационный резерв систем, активно участвующих в доставке кислорода к клеткам (внешнее дыхание, кровообращение) [42; 107; 147; 196].

Противовоспалительный эффект ГБО осуществляется за счет ликвидации гипоксии [42; 92; 115; 123; 125; 147; 160], а также в связи с корригирующим воздействием на клеточное и гуморальное звено иммунитета (регуляция хемотаксиса лейкоцитов; уменьшение адгезии нейтрофилов в микроциркуляторном русле; увеличение активности лизоцима и его выхода из нейтрофилов; улучшение дифференцировки клеток преимущественно Т-лимфоцитов) [42; 47; 52; 93; 107; 123].

Немаловажную роль играет перестройка системы нейрогуморальной регуляции под воздействием ГБО, при которой симпатические влияния

ослабевают, а парасимпатические усиливаются [46; 108]. В тоже время ГБО приводит к значительной вазоконстрикции сосудов во всех здоровых тканях, при этом обратная реакция наблюдается в сосудистой сети легких и в зонах гипоксии [32; 42; 121; 138], что способствует улучшению оксигенации ишемизированных тканей и защищает от гипероксии здоровые клетки. Воздействуя на структуры вегетативной нервной системы, ГБО стабилизирует артериальное давление; способствует уменьшению одышки, сердцебиения, головокружения, потливости, нормализует сон и способствует улучшению настроения (мягкий антидепрессивный и седативный эффекты), уменьшает чувство усталости, а также оказывает обезболивающий эффект [56; 148].

Гипербарический кислород воздействует на стенки микрососудов, уменьшая их проницаемость, стимулирует лимфодренаж, а также снижает активность антидиуретического гормона, тем самым оказывает противоотечное действие [108; 115; 121; 138; 209].

ГБО оказывает стимулирующее воздействие на синтез нуклеиновых кислот и белков; способствует увеличению числа митохондрий на единицу массы клетки и как следствие интенсификация синтеза АТФ [47; 108; 110]. Вышеперечисленные процессы способствуют ускорению пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток костного мозга, а также благоприятно влияют на регенерацию эпителиальных, мышечных, хрящевых и костных тканей [23; 49; 108].

Благодаря повторным сменам гипероксической среды на исходную нормобарическую (относительно гипоксическую) среду ГБО оказывает адаптационно-тренирующий эффект [42; 47; 108; 109], и чем чаще и продолжительнее будут проведены курсы ГБО, тем активнее проявление подобных реакций и тем длительнее и выражение будет эффект их лечебного последствия [42; 108; 110]. Существует немало наблюдений, свидетельствующих о том, что при некоторых хронических заболеваниях курсы ГБО способствуют развитию и поддержанию достаточно продолжительной ремиссии, отдаляя периоды рецидивов или замедляя прогрессирование

заболевания. Понятно, что упомянутые результаты предполагают наличие стойкого и относительно длительного периода последствий ГБО, который по данным различных авторов сохраняется на протяжении 3, 6 и даже 12 месяцев [42; 52; 110].

Достаточно часто на фоне проведения ГБО повышается эффективность традиционной терапии, это связано с тем, что гипербарический кислород за счет ингибирования образования токсических метаболитов, ускорения их разрушения и преобразования в малотоксичные водорастворимые вещества уменьшает токсичность фармакологических препаратов [47; 107; 109; 121], а также потенцирует их действие [46; 107; 121; 153]. Следует отметить, что усиление фармакодинамического эффекта лекарственной терапии происходит не только непосредственно во время лечения гипербарическим кислородом, но и после прекращения курса ГБО [42; 52; 108].

В патогенезе РА важную роль играют нарушение микроциркуляции (замедление кровотока, усиление процесса агрегации), а также снижение показателей гематокрита и содержания гемоглобина в крови, приводящее к снижению газотранспортного потенциала [23; 27; 45; 94]. Анемия, согласно данным литературы, встречается у 30-70% больных, страдающих РА. Снижение уровня гемоглобина значительно ухудшает качество жизни пациентов, неблагоприятно влияет на течение и прогноз заболевания. Наиболее часто встречаемая причина снижения уровня гемоглобина у пациентов с РА - это анемия хронического воспаления, которую многие авторы рассматривают как системное проявление РА [27; 94]. Данный факт объясняется тем, что анемия является следствием хронического воспалительного процесса, а так же тяжесть анемии напрямую коррелирует со степенью активности заболевания, а анемия в свою очередь способствует поддержанию и прогрессированию хронического воспалительного процесса. Выбор тактики лечения анемии у пациентов, страдающих РА, до сих пор остается актуальной проблемой. В настоящее время перспективным направлением в лечении анемии у больных РА считается применение моноклональных антител к ИЛ – 6, так как ИЛ – 6 играет ключевую



роль в патогенезе анемии воспаления. Кроме БПВП, эффективна системная терапия глюкокортикостероидами с учетом их выраженного противовоспалительного действия.

Применение ГБО в качестве лечебного средства при различных гипоксических состояниях и установленная роль гипоксии в патогенезе РА позволяют использовать ГБО в комплексном лечении этого заболевания. Первое сообщение о применении ГБО в лечении ревматоидного артрита было опубликовано в 1970 г., в нашей стране начали использовать ГБО для лечения этой когорты больных в 1975 г [17; 55]. Применение ГБО при РА основывается на общебиологические механизмы действия ГБО - насыщение крови и тканей кислородом, нормализация тканевого метаболизма, улучшение микроциркуляции, усиление коллатерального кровообращения, активизация выработки эндогенных кортикостероидов, иммунокорректирующее действие [17; 95]. На фоне комплексной терапии с включением ГБО по данным ряда авторов улучшается общее состояние больных, нормализуется сон, аппетит, эмоциональный статус, многие пациенты отмечают выраженное снижение степени и длительности утренней скованности, а у некоторых и вовсе исчезли жалобы на скованность в суставах, больные отмечают уменьшение боли (особенно ночных), расширение объема движения в суставах, уменьшился индекс болезненности и припухлости суставов, а целом повышение качества жизни [17; 82; 95]. Помимо улучшения суставного статуса, существуют данные об уменьшении в размерах ревматоидных узелков, снижении интенсивности пальмарной эритемы, нормализации температура тела, уменьшении парестезии и чувства онемения рук и ног [17]. Согласно клиническим наблюдениям применение ГБО в комплексной терапии РА в ряде случаев позволяет уменьшить дозу противоревматических препаратов, а также способствует восстановлению целостности слизистой оболочки при наличии эрозивно-язвенных дефектов верхних отделов пищеварительного тракта и уменьшает необходимость длительного медикаментозное лечение основного заболевания. Также отмечается улучшение функции внешнего дыхания и

газообмена. После 3-4 сеансов ГБО, как правило, нормализуются показатели кислотно-щелочного баланса [17; 82; 93].

Говоря о гипербарической оксигенации, следует обратить внимание на состояние оксидантной / антиоксидантной систем организма. Согласно данным литературы уже на начальных стадиях заболевания выявляются высокие концентрации продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), сопровождающиеся повышением активности антиоксидантной системы организма. Антиоксидантная система позволяет поддерживать относительное постоянство выработки активных форм кислорода до определенного критического уровня. В дальнейшем прогрессирование заболевания приводит к более глубоким изменениям, истощению резервных возможностей антиоксидантной системы, срыву компенсации и развитию состояния, которое определяется как перекисно – антиоксидантный дисбаланс [17; 123]. Перекисно-антиоксидантный дисбаланс может приводить к деполимеризации внеклеточного матрикса соединительной ткани и нарушению синтетических процессов в фибробластах. В результате повреждения тканей (фосфолипидных мембран клеток) выявляется активация перекисного окисления липидов и накопление в организме высокотоксичных метаболитов, таких как свободные кислородные радикалы, интермедиаты ПОЛ, а также продукты деструкции тканевых компонентов, имеющих антигенный характер, что в свою очередь приводит к выраженным метаболическим нарушениям и усиленной клеточной и тканевой деструкции. Активность процессов ПОЛ имеет тесную связь со степенью выраженности деструктивного процесса, так как накопление перекиси водорода, гидроперекисей жирных кислот и суперионных радикалов поддерживает хронизацию патологического процесса. Кроме того, продукты ПОЛ активно влияют на микроциркуляторное русло, иммунную реактивность. Выявлена тесная корреляционная связь между интенсивностью ПОЛ и комбинацией таких факторов, как оценка боли по ВАШ и приемом НПВС [123]. При регрессе клинической симптоматики происходит параллельное снижение активности ПОЛ и нарастание активности антиоксидантной системы. В работах, посвященных

изучению метаболических процессов при ревматоидном артрите указывается на нарушения метаболизма соединительной ткани, связанные с активными формами кислорода и накоплением перекисных соединений в клетках. Продукты перекисного окисления оказывают цитотоксический эффект на фибробласты, вызывают деградацию коллагена, протеогликанов, гиалуроновой кислоты, ингибируют биосинтетические процессы в хондроцитах.

На первый взгляд, кажется, что включение в традиционную схему лечения метода ГБО приведет к еще большему усугублению процессов ПОЛ, но по данным литературных источников наблюдают совершенно противоположный эффект [42; 47; 92; 108; 110; 144; 191; 209]. Во-первых, несмотря на то, что во время первого сеанса ГБО интенсивность ПОЛ увеличивается, при последующих процедурах активация ПОЛ в ответ на гипероксию заметно уменьшается, при этом следует отметить, что в ходе курса ГБО в организме происходит постепенное снижение исходного уровня ПОЛ (определяемого перед сеансом). Таким образом, после первой процедуры, а особенно после завершения курсового лечения ГБО, получаем снижение уровня ПОЛ (исходно повышенного), а не ожидаемое повышение. Неожиданный на первый взгляд феномен ГБО, может быть вызван адаптационным увеличением мощности антиоксидантных систем организма, контролирующей уровень ПОЛ. Увеличение их мощности обусловлено активацией ферментов антиоксидантной системы, в первую очередь церулоплазмينا, стимуляции выработки низкомолекулярных антиоксидантов, таких как мочевины, глутамат, ГАМК.

Второе объяснение лечебного эффекта ГБО, применяемой в терапии различных заболеваний, сопровождающихся усилением ПОЛ, вытекает из признания того факта, что свободные радикалы и перекиси в физиологических концентрациях или при умеренном повышении их содержания в тканях могут вызывать ряд положительных для организма эффектов. К таким эффектам следует отнести «фаговую» функцию свободных радикалов кислорода, когда свободные радикалы, выполняют функцию фагоцитов (способствуют «очищению» зоны повреждения) [95]. Также отмечают, что увеличение концентрации перекиси

водорода при гипероксических состояниях подавляет активность простагландинсинтетазы, а, как известно, НПВС также являются ингибиторами этого фермента, играющего существенную роль в воспалительном процессе. Кроме того, умеренная активация свободнорадикальных реакций и реакций ПОЛ стимулирует синтез ряда гормонов, в том числе стероидных.

Под воздействием гипербарического кислорода происходит активация гипофизадrenalовой системы с гиперплазией надпочечников и увеличением в плазме экспериментальных животных количества эндогенных кортикостероидов, что помимо прямого иммуносупрессивного действия способствует подавлению аутоиммунных реакций [108; 123]. К сказанному следует добавить, что активация оксигенных реакций в системе микросомального окисления способствует ускорению синтеза простагландинов, усилению репарации ДНК, а также активацию синтеза физиологически активных эйкозаноидов, ответственных за регуляцию иммунных и воспалительных реакций организма. Эффектом курса ГБО является снижение уровня интерлейкина – 1, интерлейкина – 6, фактора некроза опухоли, лейкотриена.

Согласно данным литературы по вопросу влияния ГБО на иммунную систему пациентов с РА, следует отметить, что ГБО способствует снижению уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови вплоть до приближения к нормальному их значению, увеличению абсолютного и относительного числа теофиллин – чувствительных Т – лимфоцитов, уменьшению соотношения теофиллин – резистентных лимфоцитов к теофиллин – чувствительным, следовательно, происходит активизация защитных сил организма. ГБО у больных РА оказывает иммуномодулирующее воздействие, которое проявляется в виде снижения количества циркулирующих иммунных комплексов и тенденцией к нормализации показателей клеточного иммунитета, а также усилением супрессорной функции Т-лимфоцитов. Уменьшение количества лимфоцитов в крови, возможно, является суммарным результатом трех эффектов: снижение пролиферации лимфоцитов, опосредованного стрессом временного распределения лимфоцитов из крови в паренхиматозные органы и ускоренной

гибели клеток под действием повышенных концентраций кислорода [82; 93; 123]. Кроме того, увеличение парциального давления кислорода вызывает подавление функциональной способности лимфоцитов, причем различные субпопуляции Т – лимфоцитов отличаются по своей чувствительности к действию кислорода. Так, Т-супрессоры являются относительно устойчивыми и их процентное содержание на фоне ГБО не меняется, в то время как, содержание Т-хелперов значительно уменьшается. Применение ГБО уменьшает соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры. ГБО способствует активации адекватного фагоцитоза, нормализации содержания иммуноглобулинов А, М и G, а также фагоцитарной активности нейтрофилов [81; 93; 123].

Представляют интерес исследования влияния ГБО на состояние микроциркуляции у больных РА, по данным Сайковского Р.С., Ашуровой Л.Д., Мач Э.С. [58] отмечается увеличение общего и парциального конъюнктивального индексов (сосудистого, периваскулярного и внутрисосудистого), изменение артериоловеноулярного соотношения, увеличение проницаемости капилляров для жидкости и для белка, развитие «сладж – синдрома» от 0 до III степени активности процесса. Эти данные были подтверждены и уточнены Немцовым Б.Ф. и Пенкиной Е.С. в 2002 г. с помощью лазерной доплеровской флоуметрии, позволяющей выявить скрытые нарушения функционирования микроциркуляторного русла при РА [58]. В частности подтверждено, что проведение курса ГБО оказывает существенно более значимое нормализующее влияние на все сосудистые показатели, чем медикаментозное лечение, в виде улучшения венозного оттока, увеличение объемного кровотока, снижение тонуса сосудов, нормализации периферического сопротивления, возрастании средней скорости периода медленного кровенаполнения.

Мирончев О. В. предполагает, что изменения, возникающие под влиянием гипербарического кислорода, происходят не скачкообразно, а путем постепенного накапливания положительных сдвигов [58; 95]. По мнению автора, включение курса ГБО в стандартную схему медикаментозной терапии положительно влияет на клинические характеристики активности болезни при продолжительности

заболевания не более 10 лет, а также что эффективность ГБО наиболее выражена при II и III степенях активности воспаления, что обусловлено потенцированием противовоспалительного действия глюкокортикоидных и нестероидных противовоспалительных препаратов. У небольшого пула пациентов на фоне выраженного улучшения самочувствия можно снизить лекарственную нагрузку (уменьшить дозу НПВП, снизить дозу глюкокортикоидов) [17; 95]. Если справедливо утверждение о наибольшей эффективности противоревматических препаратов в течение достаточно короткого временного интервала по истечении которого в клетках - мишенях начинает снижаться чувствительность, вплоть до формирования устойчивости, к противовоспалительным препаратам, то возможно у этой группы пациентов ГБО путем повышения чувствительности организма к лекарственным препаратам активизирует их противовоспалительное действие [95].

Из вышеизложенного следует, что применение гипербарической оксигенации в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся хроническим воспалением, в том числе при РА, способствует снижению активности воспалительного процесса не только за счет ликвидации гипоксии, но и за счет опосредованного действия кислорода на ряд ферментных и факторных систем, уменьшается дисбаланс нейрогуморальной регуляции и иммунной системы, увеличивается мощность антиоксидантных систем, восстанавливается регионарный кровоток и микроциркуляция, что активизирует собственные защитные силы организма, тем самым повышает устойчивость к неблагоприятным факторам.

Таким образом, ГБО следует рассматривать как перспективный немедикаментозный метод лечения больных, страдающих РА, позволяющий повысить эффективность стандартной схемы терапии, снизить токсическое действие лекарственных средств, а возможно и снизить их дозировку за счет повышения чувствительности, а также повысить качество жизни пациентов. Наличие немногочисленных и разноречивых данных о клинической эффективности ГБО при РА [154] и о влиянии гипербарического кислорода на

околосуставное кровообращение [121; 122; 144; 154; 191] делает актуальным проведение исследования по поиску предикторов эффективности ГБО у пациентов, страдающих РА.

#### **1.4. Визуализация температуры тела. Эволюция термометрии. Суточный мониторинг температуры как один из перспективных методов обследования**

Термометрия тела человека – это первый в истории метод позволяющий количественно оценить один из важных параметров жизнедеятельности организма при помощи специального инструмента - термометра (градусника) [14; 18; 51; 98].

Первый термометр был изобретен в эпоху Возрождения (в 1592 году), итальянским ученым Галилео Галилеем [18; 51; 98]. Первый термометр состоял из стеклянного шара размером не превышающим куриное яйцо, к которому была припаяна стеклянная тонкая трубочка [98]. Шар согревали руками, далее его переворачивали и при этом свободный конец трубки погружали в емкость с подкрашенной жидкостью (водой или вином). Далее шар прекращали согревать руками и, когда его температура возвращалась к исходной, жидкость из емкости перемещалась вверх по трубке, так как происходило уменьшение объема, содержащегося в нем воздуха [98]. В Падуанском университете профессор С. Санторио практически одновременно с Галилеем создал свое устройство для измерения температуры тела человека, который также состоял из шара, который был предварительно заполнен жидкостью, и извилистой бочки с нанесенными на нее делениями [18; 98]. Санторио – первый врач, который выявил, что «человек имеет постоянную температуру тела, и оценил отклонение ее от нормы как состояние болезненное» [98].

В 1641 году при дворе Фердинанда II создали первый термометр, результаты измерения которого не зависели от изменений атмосферного давления. Термометр состоял из шара, заполненного окрашенным спиртом, и трубки, у которой был запаян верхний свободный конец. Также, при дворе Фердинанда были созданы необычные по форме приборы для измерения

температуры, похожие на небольших лягушат, они были предназначены для измерения температуры поверхности тела человека и легко прикреплялись к коже с помощью пластыря [98].

Еще одной проблемой того времени было отсутствие единой шкалы для интерпретации данных, полученных при измерении температуры, ученые того времени никак не могли определиться с исходными точками, расстояние между которыми необходимо разделить на равные части. Первую единую температурную шкалу разработал немецкий физик Габриель Фаренгейт, который сконструировал в 1709 году спиртовой, а в 1714 году ртутный термометр. В качестве нижней опорной точки ( $0^{\circ}\text{F}$ ) была использована самую низкую в то время воспроизводимая температура (температура замерзания солевого раствора), а в качестве верхней точки была принята «температура под мышкой здорового англичанина» ( $96^{\circ}\text{F}$ ) [98]. В 1730 году французский естествоиспытатель Рене Реомюр разработал свою температурную шкалу, один градус которой равнялся  $1/80$  разности температуры кипения воды и температуры таяния льда при атмосферном давлении [98]. В 1742 г. шведский физик Андерс Цельс предложил другую температурную шкалу, которая отличалась от шкалы Реомюра тем, что 1 градус равнялся не  $1/80$ , а  $1/100$  разности температуры кипения воды и температуры таяния льда [98]. В начале 19-го века английским учёным Уильямом Томсоном была предложена температурная шкала, которая легла в основу международного стандарта современной термометрии. В 1866 году Уильяму Томсону за научные заслуги был присвоен титул барона Кельвина, и шкала стала называться «шкала Кельвина». Одновременно барон Кельвин ввел понятие «абсолютного нуля температуры» (прекращение любого теплового движения), от которого начинают отсчет по шкале Кельвина.

Но, несмотря на достижение науки, в медицине вплоть до второй половины XIX в. температуру тела определяли эмпирически (приложением руки) [98] и только с 1868 года, после публикации «Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten» (The Course of Temperature in Diseases) немецкого врача С. Winderlich, где он представил результаты более миллиона измерений температуры



тела примерно у 25 тысяч человек [13; 18], термометрия стала активно развиваться в медицинской практике. В своих работах С. Winderlich показал, что в норме (при комфортных условиях) температура тела человека в подмышечной области колеблется от 36,2°C или 97,2°F) до 37,5°C или 99,5°F, что в среднем составляет 37°C или 98,6°F [182], определил критерии нормальной температуры тела (менее 36,6°C – это субнормальная температура, более 36,6°C, но менее 37,4°C – нормальная, более 37,5°C, но менее 38°C – субфебрильная, а выше 38°C – лихорадочная, выше 42°C – гиперпексия), а также описал ее зависимость от возраста человека, его пола, состояния и деятельности пациента, а также времени суток [13; 18; 51; 59; 86; 153]. Примерно в это же время отечественный клиницист, профессор Пастернацкий в монографии «Графическое выражение температурных величин при острых лихорадочных болезнях» опубликовал данные своих клинических наблюдений измерения температуры тела в когорте инфекционных больных [86].

На современном этапе развития медицинского оборудования в арсенале врача существует большое количество разнообразных приборов для регистрации температуры тела: манометрические, жидкостные, термоэлектрические, термометры сопротивления и др. В медицине наибольшее распространение получили ртутный, электронный и инфракрасный [59; 60], каждый из которых имеет как свои преимущества, так и свои недостатки.

Традиционный ртутный термометр и в современном мире не теряет свою значимость, так как он точнее остальных приборов измеряет температуру тела и по своим показателям наиболее близок к газовому термометру, который признан эталонным [98; 182]. Но наличие в составе опасной для здоровья ртути (около 2 граммов) перечёркивает все достоинства ртутного термометра, что стало причиной для запрета на его использование в некоторых странах [14; 59; 182].

Электронный термометр осуществляет измерение температуры тела при помощи специального встроенного чувствительного датчика, а результат этих измерений в цифровом виде отображается на дисплее [98]. Электронные термометры помимо регистрации температуры тела, имеют память последних

измерений и водонепроницаемый корпус, подают звуковые сигналы по завершении измерения, некоторые модели оснащены сменными наконечниками для гигиеничного использования и т.д. Некоторые модели электронных термометров, обладают функцией длительного мониторинга температуры тела (до 100 ч) с последующей дистанционной передачей данных [59]. Но недостатком данного вида термометров является невозможность проведения дезинфекции многих моделей. Электротермометром можно измерять температуру любой точки тела (в том числе и температуру в полостях тела человека, например пищеводе, желудке, кишечнике) с точностью  $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$  в пределах от  $34,5$  до  $42^{\circ}\text{C}$ , время измерения не превышает 5 с. Принцип работы основан на измерении сопротивления проводника при изменении температуры окружающей среды. Электротермометры более широкого диапазона основаны на термопарах (контакт между металлами с различной электроотрицательностью создает разность потенциалов, зависящую от температуры) [4].

Инфракрасная термография – метод обследования больного с помощью тепловизора (специального оптического прибора), который регистрирует тепловое излучение живых объектов и преобразовывает его в изображение (термограмму), которая качественно и количественно (для приборов последнего поколения с высокой точностью  $0,01^{\circ}\text{C}$ ) отображает распределение температуры на поверхности тела [60; 111; 118; 203]. Такой метод диагностики используют для мониторинга изменений температуры поверхности в динамике, а также обследовать не только локальную температуру, но и температуру всего организма сразу [111]. Для точности измерения необходимо проводить исследование в специальных кабинетах с постоянной температурой ( $+22,5 \pm 1^{\circ}\text{C}$ ) и влажностью ( $60 \pm 5\%$ ) воздуха в помещении; а пациенту за 15-20 минут процедуры следует раздеться для адаптации к температуре окружающей среды [57]. К несомненным достоинствам современной тепловизионной диагностики можно отнести способность определять заболевание задолго до клинического проявления болезни и даже при бессимптомном ее течении, что позволило использовать

тепловизор для раннего выявления инфекционных заболеваний при проведении таможенного контроля [83; 111].

Несомненно, высокая значимость в диагностике многих заболеваний отводится точности прибора для измерения температуры тела, но немаловажное значение имеет, и колебания температуры во времени [30; 59; 162]. До настоящего времени в рутинной клинической практике основным способом регистрации динамических изменений температуры тела человека остаётся метод «температурной кривой», когда на основании данных нескольких измерений строят график температурных колебаний [59]. Этот метод простой и дешёвый, однако очень неудобен для обследуемого, так как пациенту приходится часто и в течение длительного промежутка времени проводить измерение температуры а также осуществлять регистрацию результатов измерений. Недостатком данного метода мониторинга является сложность осуществления контроля за соблюдением правил термометрии и возможностью аггравации со стороны пациента. Использование тепловизора для динамического наблюдения за кожной температурой также не очень удобный способ, так как «привязывает» пациента к месту проведения процедуры и больному необходимо часто раздеваться.

Метод топической суточной термометрии (ТСТ), который осуществляют при помощи программно-аппаратного комплекса для мониторинга температуры поверхности КМТП-01-МИДА, под руководством Пескова А. Б. разработали в Ульяновском государственном университете, совместно с ЗАО «МИДАУС» (Патент РФ №2344750, приоритет от 13.06.2007). Метод представляется достаточно перспективным направлением развития в области термометрии. С его помощью можно не только зарегистрировать температуру кожи практически в любой точке поверхности тела человека в момент измерения, но и ее изменения во времени с заданным интервалом; можно проводить синхронное мониторирование температуры в нескольких точках регистрации; полученные данные представляются виде графического изображения (температурных кривых), либо в виде таблицы (числовых значений) [50]. Несомненными плюсами данного метода являются: точность измерения ( $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ ), широкий диапазон

возможных локализаций термодатчика, отсутствие ограничений двигательной активности пациентов, сохранение привычного режима сна и бодрствования, метод не требует специальной подготовки к обследованию и занимает короткий промежуток времени, нет необходимости в специализированном помещении с постоянной температурой и влажностью воздуха, метод безопасен для здоровья пациента и врача, не требует инвазивных вмешательств. Ограничением для использования данной методики служит наличие аллергической реакции на лейкопластырь, так как термодатчики фиксируют с помощью медицинского лейкопластыря, а также ограничение в выборе локализации датчика из-за его размера (диаметр составляет 35 мм).

Несмотря на многообразие инструментов для точного и быстрого определения температуры тела человека, будущее остается за приборами, позволяющими дистанционно с максимальной точностью наблюдать за динамикой температуры тела, при этом, не нарушая привычный ритм жизни пациента.

### **1.5. Общая и локальная гипертермия. Температура тела у больных, страдающих ревматоидным артритом (диагностическое и прогностическое значение)**

Гипертермия – самый распространенный симптом различных заболеваний [182]. Гипертермию классифицируют по уровню повышения температуры на: субфебрильную – при значениях температуры тела от 37,2 до 38°C, низкую / умеренную фебрильную – от 38,1 до 39°C, высокую фебрильную – от 39,1 до 41°C и гипертермическую – выше 41,1°C [100]. По продолжительности гипертермию делят на эфемерную, которая длится от нескольких часов до двух дней, острую длительностью до 15 дней, подострую длительностью до 45 дней и хроническую более 45 дней. Также гипертермия может быть общей и локальной.

Локальная температура может изменяться в организме человека по самым многообразным причинам. Так, увеличение данного параметра может быть

связано с воспалением различного происхождения из-за расширения сосудов микроциркуляторного участка кровотока и интенсификации обменных процессов; с развитием новообразований, в которых также регистрируется повышенная метаболическая активность; с развитием венозного стаза; со стимуляцией периферических нервных окончаний и/или спинно-мозговых корешков, ведущей к повышению температуры в зоне иннервации; с увеличением функционирования отдельных органов [4; 83]. Причинами понижения локальной температуры могут быть различные нарушения артериального кровоснабжения, которые могут развиваться вследствие атеросклеротического поражения артерий, тромбозов артерий и т.д.; уменьшение микроциркуляции (микроангиопатии различного генеза, нарушения вегетативной регуляции сосудистого тонуса); снижение уровня метаболизма различных органов патологического или возрастного характера; дегенеративные процессы с замещением функционально активной ткани на соединительную; выраженные нарушения функции спинномозговых корешков и периферических нервов (в соответствующих зонах иннервации).

Говоря об общей гипертермии, следует выделить несколько групп заболеваний с различными патогенетическими механизмами повышения температуры тела:

1. Гипертермия инфекционно-воспалительной природы при наличии очагов хронической инфекции, при туберкулезе, при некоторых формах бруцеллеза, токсоплазмоза и мононуклеоза.

2. Гипертермия иммуновоспалительной природы при хроническом гепатите любой природы, при воспалительных заболеваниях кишечника (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), при системных заболеваниях соединительной ткани, при ревматоидном артрите и болезни Бехтерева.

3. Гипертермия как паранеопластическая реакция при лимфогранулематозе и других лимфомах, при наличии злокачественных новообразований любой локализации.

4. Гипертермия без изменений воспалительного характера в периферической крови при термоневрозе, нейроциркуляторной дистонии,

гипертиреозе, хронической анемии, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, глистных и паразитарных инвазиях, а также в рамках гипоталамического синдрома с нарушением терморегуляции.

5. Физиологическая гипертермия (предменструальный синдром; конституционная гипертермия).

РА относится к группе заболеваний, имеющих иммуновоспалительную природу повышения температуры тела. Субфебрилитет или выраженная лихорадка при отдельных формах РА может за несколько недель, а иногда и месяцев, предшествовать развитию классического суставного синдрома [77; 90]. Тем не менее, некоторые авторы считают, что причиной повышения температуры тела у больных РА связано не с самим иммуновоспалительным процессом, а с наличием сопутствующей патологии, например вялотекущей хронической инфекции или выраженной гипохромной анемии [70; 97]. Контроль уровня температуры тела у пациентов, страдающих РА, до начала базисной терапии и на фоне лечения имеет большое прогностическое значение, так как ее повышение до высоких цифр на фоне начала приема БПВП чаще всего связано не с побочными эффектами лекарственных средств, а с обострением имеющейся хронической инфекции. Незнание этого факта и отсутствие мониторинга температуры тела до начала агрессивной терапии приводит к необоснованной смене схем лечения, что способствует развитию лекарственной резистентности [97].

Кожная температура в области пораженного сустава служит одним из критериев оценки степени активности локального воспаления [99], а стойкая гипертермия параартикулярной области служит показанием для проведения диагностической пункции с исследованием синовиальной жидкости на наличие в суставе инфекции [97].

Таким образом, общую и локальную гипертермию при РА можно рассматривать как маркер активности воспаления (агрессивности течения заболевания), как индикатор эффективности проводимой терапии. Так повышение общей температуры тела на фоне начала БПВП может свидетельствовать о наличии вялотекущей инфекции и необходимости санации очагов хронического

воспаления. Повышение уровня кожной температуры в области сустава свидетельствует о высокой степени активности артрита или наличии внутрисуставной инфекции, в то время как снижение показателей локальной температуры можно рассматривать как уменьшение активности локального воспаления, а, следовательно, и как положительный ответ на проводимую терапию. Таким образом, общая и локальная термометрия является важной диагностической составляющей для определения тактики ведения больного РА и контроля эффективности проводимой терапии.

### **1.6. Применение топической суточной термометрии для прогнозирования эффективности гипербарической оксигенации у больных ревматоидным артритом**

Практически ежедневно врачу отделения / кабинета ГБО необходимо принимать решение о целесообразности включения курса ГБО в состав комплексной терапии тому, либо иному пациенту. К сожалению, несмотря на большой скачок в развитии медицины, на современном этапе так и не разработаны достаточно надежные и доступные критерия, по которым можно было бы определить адекватность воздействия гипербарического кислорода на организм пациента [95], тем не менее, существует несколько методик ретроспективной оценки эффективности курса ГБО или определения чувствительности к кислороду, но, ни один из существующих способов, не способен решить вопрос о прогнозировании эффективности ГБО.

В монографии *Challenges in Treating Combat Injuries* авторов Ravil Nigmedzyanov и Lev Glaznikov описана методика прогнозирования эффективности ГБО на основе реакции микрососудов конъюнктивы глазного яблока на воздействие гипербарического кислорода. Ими была выявлена зависимость между сосудистой реакцией конъюнктивы на гипероксию и эффективностью курса ГБО: «если после первого сеанса наблюдали положительную направленность качественных и количественных показателей

микроциркуляции, то в последующем по мере проведения курса наблюдали улучшение основных клинических и функциональных показателей, а в целом клинический результат расценивали как положительный; если признаков улучшения микроциркуляции в ответ на первый сеанс ГБО не обнаружено, то в последующем эффект от всего курса ГБО был незначительный» [164]. Но данная методика очень субъективна, что ограничивает ее применение в клинической практике.

Исключить «субъективный» компонент в оценке микрососудистых изменений под влиянием гипероксии можно с помощью регистрации динамики локальной температуры, так как существует прямая взаимосвязь между уровнем микроциркуляции и кожной температурой в исследуемой области [83; 143; 180; 188]. Помимо влияния на сосудистую систему ГБО оказывает противовоспалительный и противоотечный эффект [42; 48; 52; 53; 95; 108; 147; 160; 177], что также способствует изменению кожной температуры в области измерения. На основании вышеописанного, нами был предложен способ прогнозирования эффективности ГБО у больных РА, основанный на регистрации динамических изменений локальной температуры в области аффектированных суставов (Патент №2611906, приоритет от 08.12.2015).

Таким образом, регистрация локальных изменений кожной температуры в области пораженных суставов в течение первого сеанса ГБО может позволить выявить пациентов, с большей вероятностью положительного ответа на курс терапии гипербарическим кислородом.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Тип исследования: поисковое, контролируемое, проспективное, с применением рандомизации.

База проведения исследования: отделение гипербарической оксигенации и ревматологическое отделение ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница; кафедра последипломного образования и семейной медицины ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет».

Сроки проведения исследования: 2012-2017 гг.

Со всеми участниками исследования была проведена беседа, в ходе которой в доступной форме объяснили особенности суточного мониторинга температуры тела, его значимость, а также оповестили о возможных нежелательных явлениях; провели инструктаж по технике безопасности во время проведения ТСТ; сообщили о положительных эффектах ГБО и о возможных нежелательных явлениях, провели инструктаж по технике безопасности во время лечения в медицинских бароаппаратах. Каждый из респондентов дал письменное согласие на участие в работе, после чего с применением критериев включения / невключения был распределен в одну из групп исследования. Пациенты, включенные в исследование, путем случайного распределения (метод конвертов) были разделены на три группы: в группу №1 было распределено 60 человек, в группы №2 и №3 по 30 человек. В 1 группе было проведено дополнительное разделение на 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия анемического синдрома: подгруппа 1А с уровнем гемоглобина у женщин от 90 до 120 г/л и у мужчин от 90 до 130 г/л, подгруппа 1В с уровнем гемоглобина для женщин более 120 г/л и более 130 г/л для мужчин.

Критерии включения: диагноз РА, верифицированный на основании диагностических критериев EULAR / ACR 2010 [36; 205]; наличие артрита

крупного сустава при отсутствии клинических признаков активности воспалительного процесса в симметричном суставе.

Критерия не включения: острые респираторные заболевания, онкологические заболевания, артериальная гипертензия 3-й степени; анемия средней и тяжелой степени.

Дополнительные критерии не включения в группах 1 и 2: клаустрофобия; наличие недренируемых воздушных полостей; нарушение проходимости евстахиевых труб и каналов, соединяющих придаточные пазухи носа с внешней средой; эпилепсия; аллергическая реакция на антиперспиранты и/или лейкопластырь в анамнезе; наличие бородавок, невусов, рубцов и других изменений кожных покровов на месте предполагаемого наложения термодатчика.

С помощью программно-аппаратного комплекса для мониторинга температуры поверхности КМТП-01-МИДА и соответствующей методики (Патент РФ №2344750, приоритет от 13.06.2007), на второй день госпитализации у пациентов с РА в течение двух суток проводили мониторинг локальной температуры кожи на фоне лечения гипербарическим кислородом: сутки до проведения сеанса ГБО, во время процедуры и сутки после завершения сеанса. Температуру регистрировали одновременно в области двух крупных симметричных суставов (лучезапястного, локтевого, плечевого, коленного или голеностопного), при этом респонденты сохраняли привычный режим сна и бодрствования, труда и отдыха, а также не были ограничены в двигательной активности.

В день проведения первого/единственного сеанса ГБО, на 5-й день и 10-й день от начала ГБО – терапии пациентам 1 и 2 группы проводили оценку активности РА и локального воспаления в исследуемых суставах. В группе 3 также анализировали степень активности РА и локального воспаления в сопоставимые сроки госпитализации.

Активность РА оценивали с помощью 10 см визуальной аналоговой шкалы по двум показателям – «Общая Оценка Активности Болезни Врачом» (ООАВ) и «Общая Оценка Активности Болезни Больным» (ООАБ), а также по числу

болезненных и припухших суставов (ЧБС и ЧОС) с подсчетом индексов активности RA CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index) и DAS28 (Disease Activity Score using 28 joint counts), SDAI и DAS28 оценивали дважды - перед проведением первого/единственного сеанса и на 10-й день госпитализации. Проводили рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп с оценкой рентгенологических изменений с использованием модифицированного метода Шарпа [202], а также исследовали уровень лабораторных показателей активности (общий анализ крови и мочи, общий белок, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), С-реактивный белок (СРБ), антиМЦВ, уровень ревматоидного фактора).

Оценку локального воспаления в области сустава проводили по сумме 3 показателей (отека, гиперемии, гипертермии), каждый из которых оценивали по 5-балльной системе: 0 - признак отсутствует; 1 - признак выражен незначительно; 2 - признак выражен слабо; 3 - признак выражен умеренно; 4 - признак выражен значительно; 5 - признак резко выражен [99].

Схематично дизайн исследования представлен на рисунке 1. Процедуры, проводимые в контрольных точках исследования, представлены в таблицах 1- 3.

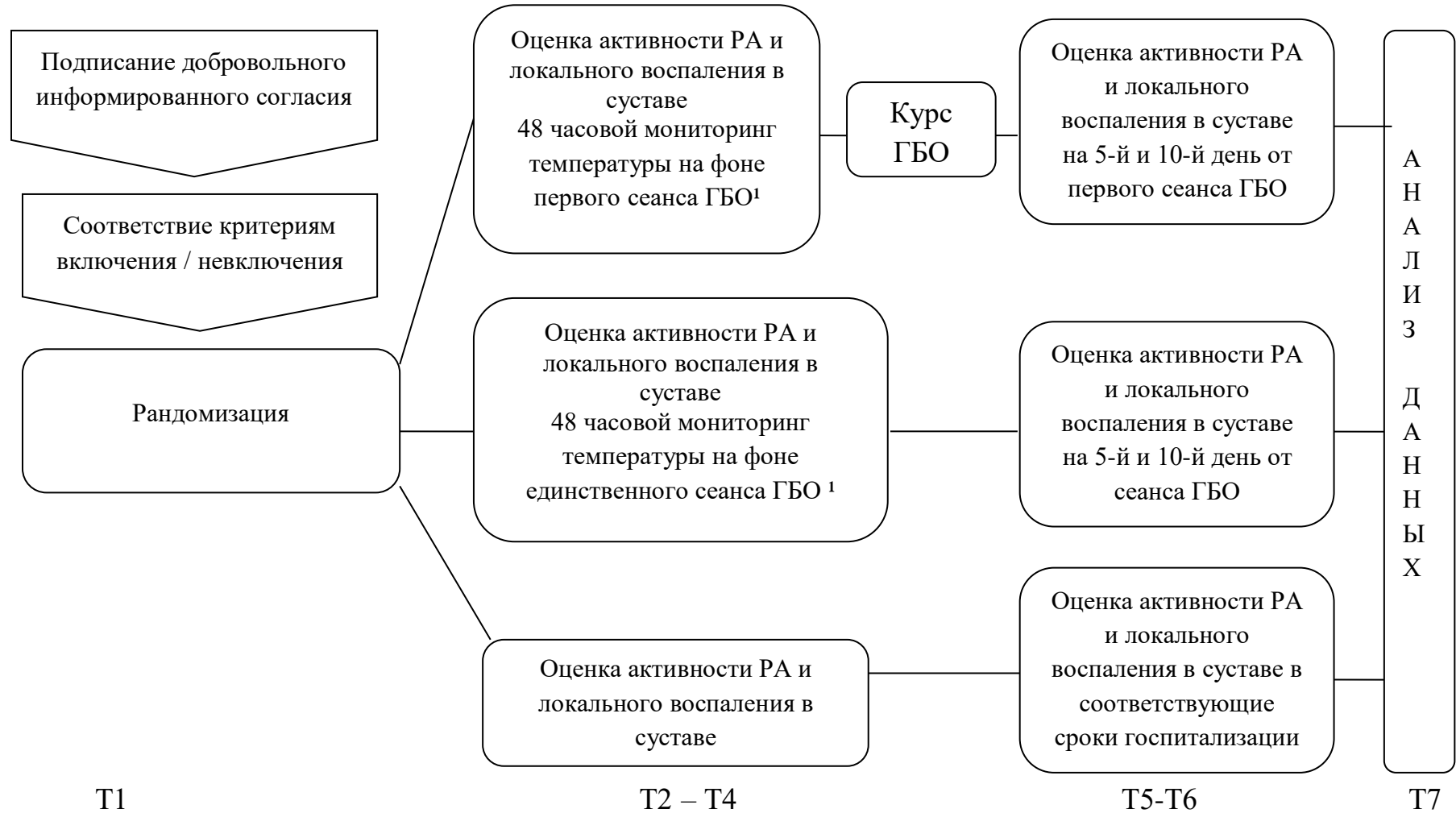


Рисунок 1. Дизайн исследования

Примечания:

<sup>1</sup>- сеанс ГБО проводили через 24 часа от начала мониторингования температуры тела

T – контрольные точки исследования

Таблица 1 – Контрольные точки в группе 1

<b>Контрольные точки</b>	<b>Процедуры исследования</b>
1	Подписание добровольного информированного согласия; сбор анамнеза, анализ медицинской документации, физикальное обследование с целью выявления соответствия критериям включения/невключения; распределение в исследуемые группы; назначение даты и времени следующей явки
2	Установка термодатчиков; инструктаж о правилах проведения ТСТ; назначение даты и времени следующей явки
3	Оценка степени активности ревматоидного артрита и активности локального воспаления в исследуемых суставах; инструктаж по технике безопасности и методах борьбы с заложенностью в ушах во время сеанса ГБО; проведение сеанса ГБО; назначение даты и времени следующей явки
4	Снятие термодатчиков; перенос результатов в базу данных; проведение сеанса ГБО; назначение даты и времени следующей явки
4.1 – 4.2	Проведение сеансов ГБО; назначение даты и времени следующей явки
5	Проведение сеанса ГБО; оценка степени активности РА и активности локального воспаления в исследуемых суставах; назначение даты и времени следующей явки
6	Оценка степени активности РА и активности локального воспаления в исследуемых суставах (на 10 день от проведения первого сеанса ГБО);
7	Анализ истории болезни стационарного больного и данных температурного мониторинга.

Таблица 2 – Контрольные точки в группе 2

<b>Контрольные точки</b>	<b>Процедуры исследования</b>
1	Подписание добровольного информированного согласия; сбор анамнеза, анализ медицинской документации, физикальное обследование с целью выявления соответствия критериям включения/невключения; распределение в исследуемые группы; назначение даты и времени следующей явки
2	Установка термодатчиков; инструктаж о правилах проведения ТСТ; назначение даты и времени следующей явки
3	Оценка степени активности РА и активности локального воспаления в исследуемых суставах; инструктаж по технике безопасности и методах борьбы с заложенностью в ушах во время сеанса ГБО; проведение сеанса ГБО; назначение даты и времени следующей явки
4	Снятие термодатчиков; перенос результатов в базу данных; назначение даты и времени следующей явки
5	Оценка степени активности РА и активности локального воспаления в исследуемых суставах (на 5-й день от проведения единственного сеанса ГБО); назначение даты и времени следующей явки
6	Оценка степени активности РА и активности локального воспаления в исследуемых суставах (на 10 день от проведения единственного сеанса ГБО)
7	Анализ истории болезни стационарного больного и данных температурного мониторинга.

Таблица 3 – Контрольные точки в группе 3

<b>Контрольные точки</b>	<b>Процедуры исследования</b>
1	Подписание добровольного информированного согласия; сбор анамнеза, анализ медицинской документации, физикальное обследование с целью выявления соответствия критериям включения/невключения; назначение даты и времени следующей явки
3	Оценка степени активности РА и активности локального воспаления в исследуемых суставах; назначение даты и времени следующей явки
5	оценка степени активности РА и активности локального воспаления в исследуемых суставах; назначение даты и времени следующей явки
6	оценка степени активности РА и активности локального воспаления в исследуемых суставах; назначение даты и времени следующей явки
7	Анализ истории болезни стационарного больного

## 2.2 Материалы исследования

Число пациентов вошедших в исследование - 120; число пациентов, прошедших курс ГБО (группа 1) – 60; число прошедших единственный сеанс ГБО (группа 2) – 30; число пациентов, пролеченных по стандартной схеме (группа 3) – 30; число включенных в анализ – 120. Схематично распределение пациентов по группам представлено на рисунке 2.

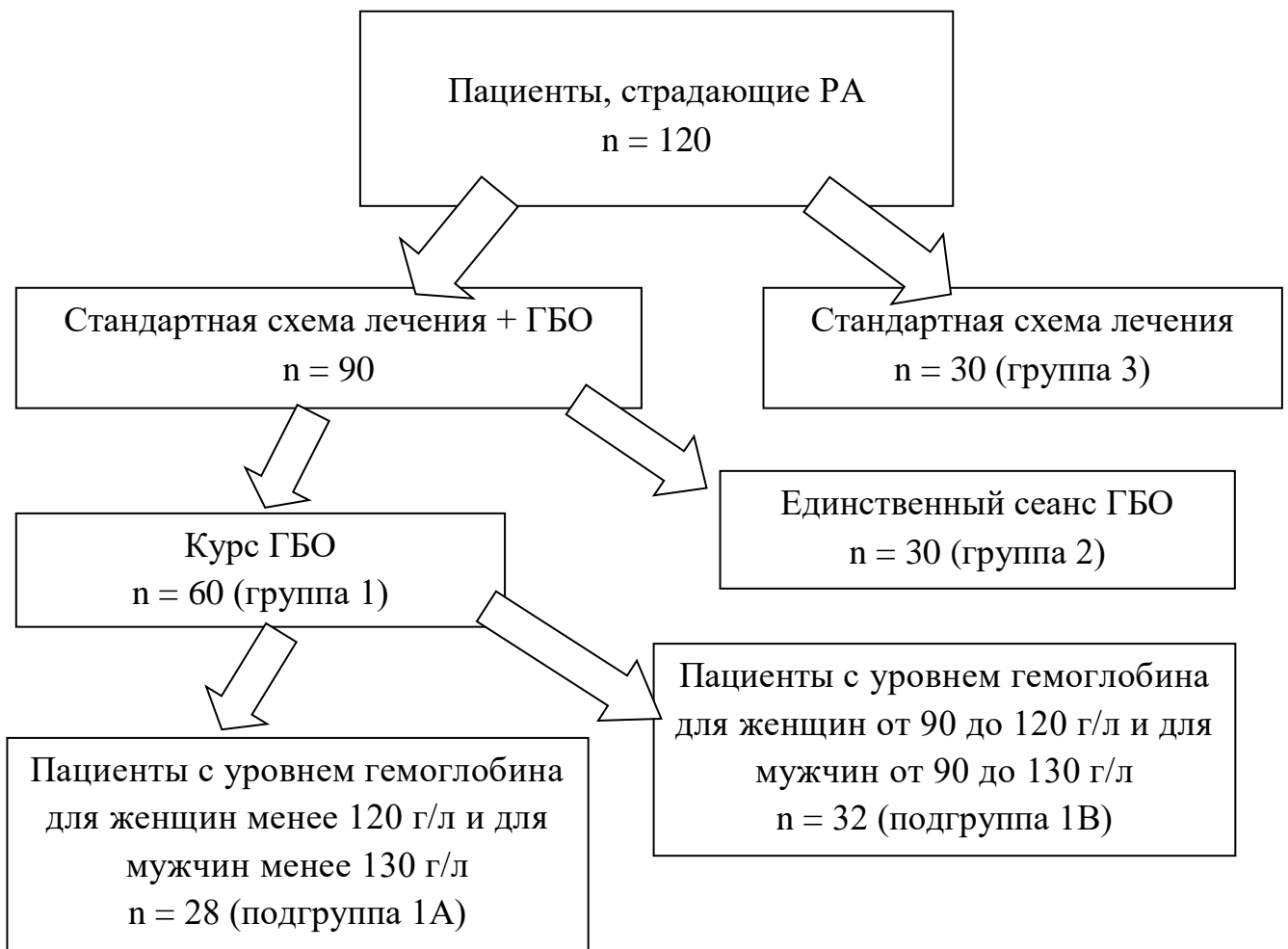


Рисунок 2. Стратификация участников исследования

Средний возраст респондентов в группе 1 составил  $54 \pm 7,5$  года, в группе 2 –  $55 \pm 7,2$  лет, в группе 3 –  $53 \pm 6,9$  года. Во всех группа преобладали женщины: в группе 1 – 32 человека (53,3%), в группе 2 – 16 (56,7%) и в группе 3 – 17 (56,7%) (Таблица 4).



Таблица 4 – Возрастно-половая характеристика участников исследования

	Группа 1 n=60	Группа 2 n=30	Группа 3 n=30
Возраст, годы	54±7,5	55±7,2	53±6,9
Мужчины, абс.(%)	28 (46,7%)	13 (44,8%)	13 (43,3%)
Женщины, абс.(%)	32 (53,3%)	16 (55,2%)	17 (56,7%)

Длительность РА у пациентов 1 группы составила от 6 месяцев до 38 лет (8,0±8,6 лет), в группе 2 – от 5 месяцев до 29 лет (7,6±7,9 лет), в группе 3 – от 6 месяцев до 32 лет (7,8±8,0 лет). Серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) были 56 (93,3%) больных в группе 1, 27 (90%) в группе 2 и 29 (96,7%) в группе 3; серонегативными по РФ были 4 (6,7%) человек в группе 1, 3 (10,0%) человек в группе 2 и 1 (3,3%) в группе 3. Титр РФ составил от 33,8 до 4096 МЕ/мл (1102±1219,4 МЕ/мл) в группе 1, от 40,6 до 3896 МЕ/мл (1034±1104,0 МЕ/мл) в группе 2 и от 38,5 до 4257 МЕ/мл (1198±1176,5 МЕ/мл) в группе 3. Развернутая стадия заболевания диагностирована у 43 (71,7%) пациентов в группе 1, у 22 (73,3%) в группе 2 и 21 (70%) в группе 3, ранняя стадия в группе 1 у 10 (16,7%) пациентов, в группе 2 у 4 (13,3%) пациентов и в группе 3 у 5 (16,7%), поздняя стадия у 7 (11,7%), 4 (13,3%) и 4 (13,3%) пациентов соответственно. В группе 1 умеренная степень активности РА (по DAS 28) зарегистрирована у 22 (36,7%) больных, высокая степень активности РА у 38 (63,3%) человек; в группе 2 умеренная степень активности зарегистрирована у 10 (33,3%) человек и высокая степень активности у 20 (66,6%) человек; в группе 3 умеренная степень активности зарегистрирована у 11 (36,7%) человек и высокая степень активности у 19 (63,3%) человек; пациенты с минимальной степенью активности не вошли в исследование. В группах преобладали больные с неэрозивной формой артрита - 44 (73,3%), 23 (76,7%) и 20 (66,7%) пациентов соответственно. Рентгенологическая стадия I констатирована у 3 (5%) больных, II у 33 (55%) больных, III у 19 (31,7%) больных и IV у 5 (8,3%) больных в группе 1; в группе 2 - I у 1 (3,4%) больного, II у 17 (56,7%) больных, III у 10 (33,3%) больных и IV у 2

(6,7%) больных; в группе 3 - I у 1 (3,4%) больного, II у 17 (56,7%) больных, III у 10 (33,3%) больных и IV у 2 (6,7%) больных. У большинства респондентов показатель антиМЦВ превышал референтные значения (титр составил  $855,3 \pm 1207,2$  ЕД/мл в группе 1;  $733,9 \pm 1114,2$  ЕД/мл в группе 2 и  $798,6 \pm 1172,4$  ЕД/мл в группе 3). В группах исследования преобладали пациенты со II классом функциональной недостаточности – 53 (88,3%) пациента в 1 группе, 27 (90,0%) пациентов во 2 группе и 28 (93,3%) в группе 3; III функциональный класс зарегистрирован у 5 (8,3%) респондентов в группе 1, у 1 (3,3%) в группе 2 и 1 (3,3%) пациента в группе 3; I – класс у 2 (3,3%) участников в группе 1, у 2 (6,7%) в группе 2 и у 1 (3,3%) пациента в группе 3 (Таблица 5).

Таблица 5 – Структура диагноза пациентов, страдающих РА, включенных в исследование, абс.(%)

Характеристика	Группа 1 n = 60	Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 30
Длительность РА, годы	8,0±8,6	7,6±7,9	7,8±8,0
Серопозитивный вариант	56 (93,3)	27 (90,0)	29 (96,7)
Серонегативный вариант	4 (6,7)	3 (10,3)	1 (3,3)
Стадия заболевания			
Развернутая	43 (71,7)	22 (73,3)	21 (70)
Ранняя	10 (16,7)	4 (13,3)	5 (16,7)
Поздняя	7 (11,7)	4 (13,3)	4 (13,3)
Степень активности			
Умеренная	22 (36,7)	10 (33,3)	11 (36,7)
Высокая	38 (63,3)	20 (66,7)	19 (63,3)
Рентгенологическая стадия			
I	3 (5)	1 (3,3)	1 (3,3)
II	33 (55)	17 (56,7)	17 (56,7)
III	19 (31,7)	10 (33,3)	10 (33,3)
IV	5 (8,3)	2 (6,7)	2 (6,7)
Класс функциональной недостаточности			
I	2 (3,3)	2 (6,7)	1 (3,3)
II	53 (88,3)	27 (90)	28 (93,3)
III	5 (8,3)	1 (3,3)	1 (3,3)

Пациенты прошли курс стационарного лечения в течение 14 дней с применением схем терапии, рекомендованных EULAR/ACR [70]. Используемые препараты и их комбинации представлены в таблицах 6 и 7. Частота назначения каждой из представленных схем для пациентов обеих групп было сопоставимо.

Таблица 6 – Препараты в схемах лечения пациентов, страдающих РА, включенных в исследование, абс. (%)

Характеристика		Группа 1 n = 60	Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 30
БПВП	Метотрексат 10 мг/нед	21 (35)	10 (33,3)	10 (33,3)
	Метотрексат 15 мг/нед	19 (31,7)	10 (33,3)	13 (43,3)
	Метотрексат 20 мг/нед	12 (20)	6 (20)	5 (16,7)
	Элафра (Лефлуномид)	3 (5)	1 (3,3)	2 (6,7)
	Арава (Лефлуномид)	5 (8,3)	2 (6,7)	0
ГИБП	Ритуксимаб	7 (11,7)	3 (10)	2 (6,7)
	Инфликсимаб	2 (3,3)	1 (3,3)	2 (6,7)
ГК	Преднизолон	17 (28,3)	9 (30)	9 (30)
НПВП	Диклофенак	21 (35)	10 (33,3)	7 (23,3)
	Аэртал	16 (26,7)	7 (23,3)	2 (6,7)
	Кеторол	9 (15)	3 (10)	6 (20)
	Мелоксикам	8 (13,3)	2 (6,7)	-
	Ксефокам	5 (8,3)	1 (3,3)	3 (10)
	Найз	1 (1,7)	7 (23,3)	12 (40)
Препараты, снижающие агрессивность желудочного сока	Фамотидин	28 (46,7)	16 (53,3)	13 (43,3)
	Омепразол	31 (51,7)	13 (43,3)	17 (56,7)
	Ранитидин	1 (1,7)	1 (3,3)	0
	фолиевая кислота	60 (100)	30 (100)	30 (100)
Антигипертензивные препараты	Лориста	2 (3,3)	-	6 (20)
	Эналаприл	14 (23,3)	9 (30)	4 (13,8)
	Эгиллок	3 (5)	-	-
	Бидоп	3 (5)	1 (3,3)	-
	Нипертен	1 (1,7)	-	-
	Лизиноприл	-	1 (3,3)	2 (6,7)

Таблица 7 – Комбинации препаратов используемые для лечения пациентов, страдающих РА, в процессе исследования, абс. (%)

Комбинации препаратов	Группа 1 n = 60	Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 30
Метотрексат + НПВП + лечение сопутствующих заболеваний при необходимости	36 (60)	17 (56,7)	18 (60)
Метотрексат + НПВП + преднизолон + лечение сопутствующих заболеваний при необходимости	15 (30)	9 (30)	8 (26,7)
Метотрексат + НПВП + ГИБП + лечение сопутствующих заболеваний при необходимости	7 (11,7)	4 (13,3)	3 (6,7)
Метотрексат + НПВП + ГИБП + преднизолон + лечение сопутствующих заболеваний при необходимости	2 (3,3)	0	1 (3,3)

Все пациенты получали терапию БПВП: метотрексат один раз в неделю в дозе 10 мг – 21 (35%) человек в группе 1, 10 (33,3%) человек в группе 2 и 10 (33,3%) человек в группе 3; метотрексат 15 мг/неделю – 19 (31,7%) в группе 1, 10 (33,3%) пациентов в группе 2 и 13 (43,3%) в группе 3; метотрексат 20 мг/неделю – 12 (20%) , 6 (20,7%) и 5 (16,7%) человек соответственно; лефлуномид – 8 больных в группе 1, 3 больных в группе 2 и 2 пациента в группе 3 (элафра 20 мг – 3 (5%) в группе 1, 1 (3,4%) пациент в группе 2 и 2 (6,7%) пациентов в группе 3; арава 10 мг – 5 (8,3%) больных в группе 1 и 2 (6,9%) больных в группе 2). Согласно рекомендациям для уменьшения выраженности побочных эффектов БПВП все респонденты принимали препараты фолиевой кислоты. ГИБП получали 15% пациентов в группе 1, 13,8% в группах 2 и 3 из них в группе больных, страдавших РА и получивших курс ГБО 7 человек принимали ритуксимаб и 2 инфликсимаб, в группе пациентов, получивших единственный сеанс ГБО

ритуксимаб – 3 человека и инфликсимаб – 1 человек, в группе стандартной терапии РА – 2 пациента получали ритуксимаб и 2 инфликсимаб. Низкие дозы ГК (преднизолон 7,5 мг) в течение всего срока госпитализации принимали 28,3% больных в группе пациентов получивших курс ГБО, 30% больных в группе получивших единственный сеанс ГБО и 30% больных в группе 3 (17, 9 и 9 человек соответственно). Все пациенты принимали препараты группы НПВП: диклофенак, аэртал, кеторол, мелоксикам, ксефокам или найз. Для профилактики гастродуоденальной патологии все больные РА получали фамотидин, омепразол или ранитидин. Пациентам, страдающим артериальной гипертензией проводили антигипертензивную терапию: ингибиторами АПФ (лориста, эналаприл, лизиноприл) у 16 больных в группе 1, у 10 больных в группе 2 и у 12 больных в группе 3;  $\beta$ -блокаторами (эгилок, бидоп, нипертен) у 7 больных в группе 1 и у 1 в группе 2.

Большинство пациентов, страдающих РА, имели задокументированные сопутствующие заболевания. Наиболее часто встречающаяся патология – артериальная гипертензия 1-2 степени и хронический гастрит. В течение исследования обострений сопутствующих заболеваний зафиксировано не было. Распределение встречаемости сопутствующей патологии в группах статистически не различалось (Cochrane Q-тест). Распределение сопутствующих заболеваний по группам, представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Сопутствующие заболевания участников исследования, абс. (%)

Заболевание	Группа 1 n = 60	Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 30
Патология сердечно-сосудистой системы			
Артериальная гипертензия 1 степени	10 (16,6)	6 (20)	5 (16,7)
Артериальная гипертензия 2 степени	13 (21,7)	5 (16,7)	7 (23,3)
Патология органов дыхания			
Хронический бронхит	3 (5)	1 (3,3)	0
Патология желудочно-кишечного тракта			
Гастрит	17 (28,3)	11 (36,7)	13 (43,3)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	3 (5)	1 (3,3)	2 (6,7)
Патология мочевыводящей и половой системы			
Пиелонефрит вне обострения	4 (6,7)	3 (10)	0
Миома матки	1 (1,7)	0	0
Кисты яичников	0	1 (3,3)	0
Хронический простатит	3 (5)	2 (6,7)	1 (3,3)
Патология органа зрения			
Катаракта	1 (1,7)	0	0
Косоглазие	2 (3,3)	0	1 (3,3)
Патология опорно-двигательной системы			
Остеохондроз позвоночника	4(6,7)	1(3,3)	7 (23,3)
Плоскостопие	2 (3,3)	2 (6,7)	1 (3,3)
Вторичный гонартроз	4 (6,7)	1 (3,3)	0

### 2.3 Методы исследования

С помощью программно-аппаратного комплекса для мониторинга температуры поверхности КМТП-МИДА (Рисунок 3), разработанного на базе ЗАО «МИДАУС» совместно с кафедрой последипломного образования и

семейной медицины ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» (патент РФ №2344750, приоритет от 13.06.2007), проводили однократный мониторинг температуры кожных покровов с частотой измерений каждые 5 минут и точностью  $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ . Пациентам, страдающим РА, проводили 48-часовой мониторинг температуры кожных покровов, в ходе которого одновременно регистрировали температуру в двух точках: в области крупного пораженного сустава (плечевого, локтевого, лучезапястного (Рисунок 4), коленного или голеностопного) и в области симметричного ему сустава без клинических признаков активности артрита. Проведение мониторинга температуры тела не влияло на привычный режим сна и бодрствования и не ограничивало двигательную активность пациента.

До наложения термодатчиков респонденты были проинструктированы о необходимости соблюдать следующие ограничения во время проведения ТСТ: не принимать водных процедур (принятие ванн, душа, посещение бассейна и т.д.), физиотерапевтических и других процедур, которые могли бы значительно повлиять на температуру кожных покровов; избегать переохлаждений; не снимать наложенные термометры.

С помощью устройства сопряжения с персональным компьютером (ПК) и специального программного обеспечения для ПК, программировали термодатчики на одновременное измерение температуры с пяти минутным интервалом в течение 48 часов, устанавливали время начала и окончания регистрации измерений температуры. После завершения периода измерений температуры поверхности тела прибор автоматически переключался в режим ожидания (считывания информации).

Участки кожного покрова в области наложения термодатчика и рабочую поверхность термодатчика обрабатывали 70% раствором этанола. После высыхания кожи область наложения прибора дополнительно обрабатывали антиперспирантом. Прибор контактной поверхностью плотно прикладывали к коже и фиксировали его лейкопластырем. После окончания периода измерений (через 48 часов) прибор удаляли с кожного покрова, рабочую поверхность

термодатчика и контактный участок кожи обрабатывали 70% раствором этанола. Для переноса данных в базу данных и визуализации динамики температуры тела датчик подключали к ПК с помощью устройства сопряжения.



Рисунок 3. Программно-аппаратный комплекс для мониторинга температуры поверхности КМТП-МИДА (совместная разработка ЗАО «МИДАУС» и «Ульяновского государственного университета»)



Рисунок 4. Локализация термодатчиков в области лучезапястных суставов у пациента, страдающего ревматоидным артритом



С применением программы Microsoft Excel производили расчет следующих показателей, характеризующих температурную кривую: максимальная суточная, минимальная суточная, среднесуточная, максимальная дневная, минимальная дневная, средняя дневная, максимальная ночная, минимальная ночная и средняя ночная температура; при этом температуру считали дневной зарегистрированную в период с 6.00 до 21.55, а с 22.00 до 5.55 считали ночной.

У больных РА проводили анализ характеристик температурных кривых до проведения сеанса ГБО, во время и после его завершения. Для характеристики участков температурных кривых, связанных непосредственно с проведением ГБО, применяли анализ трех 30-минутных интервалов: перед сеансом, во время сеанса и после его окончания. Поскольку абсолютные значения температур перечисленных суставов, в связи с их анатомо-физиологическими особенностями, различаются [83] для их совместного анализа применяли показатель «относительной температуры» (ОТ) [19], представляющий собой отношение температуры в данный момент времени в данной точке к среднесуточной температуре в этой же точке, выраженное в процентах:

$$\text{Относительная температура} = (\text{температура в данный момент времени} / \text{среднесуточная температура}) * 100\% \quad (1)$$

Пациентам, страдающим РА, на 2-3 день госпитализации (через 24 часа от начала ТСТ у пациентов 1 и 2 групп) проводили первый / единственный сеанс ГБО – терапии в одноместных медицинских бароаппаратах «БЛКС 301» (Рисунок 5) или «ОКА МТ» (Рисунок 6) при давлении 0,3 АТИ (атмосфера техническая избыточная), время экспозиции 30 минут (режим изопрессии). Пациентам 1 группы был предусмотрен курс из 5 ежедневных сеансов.

Перед проведением сеанса ГБО с пациентом проводили инструктаж по технике безопасности лечения в барокамере и по ликвидации заложенности в ушах во время изменения давления в камере (режим компрессии и декомпрессии). Во время сеанса на кожу не должно быть крема, мази и геля, декоративной и лечебной косметики, после проведения массажа область

воздействия обезжиривали 70% раствором этанола. Непосредственно перед проведением процедуры больного передевали в хлопчатобумажную одежду.



Рисунок 5. Барокамера БЛКС 301



Рисунок 6. Барокамера ОКА - МТ

Пациента помещали на ложе барокамеры (для комфортного положения при необходимости под область коленных суставов подкладывали валик), камеру герметично закрывали. После герметизации барокамеры автоматически происходило замещение воздуха медицинским кислородом (режим вымывания); через 3 минуты переводили камеру в режим увеличения давления (режим компрессии), который длился 3-4 минут, при достижении необходимого давления камеру переводили в режим изопрессии (время экспозиции 30 минут) далее по истечении указанного времени проводили режим декомпрессии в течении 3-5 минут. После сеанса в течение 10-15 минут врач кабинета ГБО наблюдал за состоянием пациента.

Непосредственно перед первым / единственным сеансом ГБО, а также на 5-й и 10-й день от начала лечения гипербарическим кислородом и в соответствующие сроки у пациентов группы 3 проводили оценку активности РА и локального воспаления в исследуемых суставах.

Активность РА оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) по двум показателям – «Общая Оценка Активности Болезни Врачом» (ООАВ) и «Общая Оценка Активности Болезни Больным» (ООАБ). Проводили подсчет числа припухших и болезненных суставов [9], а также индексов активности РА CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index) и DAS28 (Disease Activity Score using 28 joint counts).

Оценку локального воспаления в области сустава проводили по сумме 3 показателей: отека, гиперемии, гипертермии (каждый показатель оценивали по 5-балльной системе: 0 - признак отсутствует; 1 - признак выражен незначительно; 2 - признак выражен слабо; 3 - признак выражен умеренно; 4 - признак выражен значительно; 5 - признак резко выражен) [99]. Расчет показателей проводили непосредственно перед первым сеансом ГБО, на 5 и 10 день от начала курса лечения.

На 2-ой и 10-й день госпитализации пациентам, страдающим РА, проводили стандартное лабораторное обследование (общий и биохимический анализы крови; общий анализ мочи) в клинической лаборатории ГУЗ

«Ульяновская клиническая больница» с помощью автоматических анализаторов:

1. общий анализ крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT – 4000i;
2. биохимический анализ крови (общий белок, АЛС, АСТ, СРБ) проводили в автоматическом биохимическом анализаторе Olympus AU400 и Olympus AU680 компании Beckman Coulter;
3. анализ крови на антиМЦВ проводили на планшетном спектрофотометре с использованием программ Multiscan Magic 3.1;
4. уровень ревматоидного фактора определяли с помощью латекс теста (набор реагентов фирмы «Ольвекс Диагностикум»);
5. общий анализ мочи проводили на автоматическом анализаторе мочи iQ200 компании IRIS.

На 2-4 день стационарного лечения проводили рентгенографию кистей и дистальных отделов стоп с оценкой рентгенологических изменений с использованием модифицированного метода Шарпа [202].

Статистическую обработку осуществляли средствами параметрической и непараметрической статистики, с использованием системы Statistica 6.0. Достоверность различий рассчитывали с применением t-критерия Стьюдента (t-тесты для связанных и несвязанных случаев) и Cochranе Q-тест для оценки однородности выборки. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез  $p < 0,05$ . Данные в таблицах представлены в виде среднего арифметического (M)  $\pm$  стандартного отклонения (SD).

В ходе исследования разработан способ прогнозирования эффективности ГБО у больных РА, в основе которого лежит зависимость эффективности курсового лечения гипербарическим кислородом от первичного температурного ответа на проведение сеанса ГБО – получен патент на изобретение РФ №2611906 «Способ прогнозирования эффективности гипербарической оксигенации у больных ревматоидным артритом», приоритет от 08.12.2015.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Глава 3.1 Анализ эффективности включения курса гипербарической оксигенации в стандартную схему терапии ревматоидного артрита у пациентов с сопутствующей анемией

Проведен сравнительный анализ динамики активности РА и локального воспаления в аффектированном суставе у пациентов, прошедших курс лечения согласно стандартам оказания медицинской помощи больным РА, и у пациентов, получивших дополнительно к основной схеме терапии один, либо пять сеансов ГБО («группа 1» vs. «группа 2»; «группа 1» vs. «группа 3»; «группа 2» vs. «группа 3», t-тест для несвязанных случаев) (данные представлены в Таблицах 9 и 10).

Таблица 9 – Динамика активности воспаления в аффектированном суставе у пациентов, получивших лечение согласно стандартной схеме терапии ревматоидного артрита и с включением одного, либо пяти сеансов гипербарической оксигенации, балл

		Отек, балл	Гиперемия, балл	Гипертермия, балл	Общая сумма баллов
Исходный фон	Группа 1 n=60	4,7±0,7	1,6±0,4	3,0±0,6	9,1±0,8
	Группа 2 n=30	4,4±0,5	1,6±0,5	2,8±0,4	8,8±0,9
	Группа 3 n=30	4,5±0,6	1,6±0,5	2,8±0,4	8,9±0,8
5 день	Группа 1 n=60	2,9±0,6	0,5±0,35	1,3±0,4	5,1±0,8
	Группа 2 n=30	3,9±0,6 *	1,0±0,4*	2,2±0,5*	7,4±1,0*
	Группа 3 n=30	3,8±0,7 *	1,2±0,3*	2,3±0,4*	7,8±0,9*
10 день	Группа 1 n=60	1,4±0,6	0	0,4±0,3	1,6±0,7
	Группа 2 n=30	2,2±0,5 *	0	0,8±0,3*	3,0±0,6*
	Группа 3 n=30	2,4±0,6 *	0	0,9±0,4*	3,3±0,8*

Примечание: \* - достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с показателями в группе 1 по t-тесту для несвязанных случаев

Таблица 10 – Динамика показателей активности ревматоидного артрита у пациентов, получивших лечение согласно стандартной схеме терапии и с включение одного, либо пяти сеансов гипербарической оксигенации.

Показатель		Группа 1 n=60	Группа 2 n=30	Группа 3 n=30
ЧБС	2-й день	11,3±4,7	11,0±5,0	10,9±4,8
	5-й день	7,9±3,3 <sup>1</sup>	8,7±3,6*	8,8±3,4*
	10-й день	5,6±3,9 <sup>1; 2</sup>	8,1±2,9 <sup>1; *</sup>	8,0±2,7 <sup>1; *</sup>
ЧПС	2-й день	6,6±3,7	6,8±4,1	6,6±3,9
	5-й день	3,7±2,8 <sup>1</sup>	4,9±3,1*	4,8±3,3*
	10-й день	1,9±1,7 <sup>1; 2</sup>	4,1±2,7 <sup>1; *</sup>	4,3±2,2 <sup>1; *</sup>
ООАВ, см	2-й день	6,1±0,9	6,1±0,9	6,3±0,8
	5-й день	5,4±0,8 <sup>1</sup>	5,8±0,9*	5,7±1,0*
	10-й день	4,4±0,9 <sup>1</sup>	5,1±0,7 <sup>1; *</sup>	5,0±0,9 <sup>1; *</sup>
ООЗБ, см	2-й день	7,0±1,1	6,9±1,0	7,1±1,2
	5-й день	5,9±1,0 <sup>1</sup>	6,7±1,1*	6,5±1,2*
	10-й день	4,9±0,9 <sup>1; 2</sup>	6,0±0,9 <sup>1; *</sup>	6,1±0,8 <sup>1; *</sup>
СОЭ, мм/ч	2-й день	25,2±14,9	24,2±14,4	25,1±13,7
	10-й день	11,6±4,6 <sup>1</sup>	14,3±4,7 <sup>1; *</sup>	13,8±4,4 <sup>1; *</sup>
СРБ, мг/л	2-й день	13,4±7,0	13,3±6,5	12,4±6,9
	10-й день	4,0±1,3 <sup>1</sup>	6,3±1,8 <sup>1; *</sup>	5,8±1,3 <sup>1; *</sup>
SDAI	2-й день	43,0±16,8	44,0±15,3	44,0±15,5
	10-й день	21,9±6,1 <sup>1</sup>	29,7±7,8 <sup>1; *</sup>	27,7±7,7 <sup>1; *</sup>
CDAI	2-й день	30,6±10,6	30,8±10,1	30,6±9,9
	5-й день	21,9±7,1 <sup>1</sup>	26,1±7,7*	25,1±7,4 <sup>1; *</sup>
	10-й день	17,1±5,1 <sup>1; 2</sup>	23,4±6,3 <sup>1; 2; *</sup>	23,2±6,0 <sup>1; *</sup>
DAS 28	2-й день	5,6±1,0	5,6±1,0	5,6±1,1
	10-й день	3,9±0,9 <sup>1</sup>	4,8±0,8 <sup>1; *</sup>	4,7±0,9 <sup>1; *</sup>

Примечания:

<sup>1</sup> - достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с показателем в день проведения первого/единственного сеанса ГБО по t-тесту для несвязанных случаев;

<sup>2</sup> - достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с показателем на 5-й день от первого/единственного сеанса ГБО по t-тесту для несвязанных случаев;

\* - достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с показателями в группе 1 по t-тесту для несвязанных случаев;

Согласно полученным данным, к концу срока госпитализации у всех пациентов в группах сравнения отмечали регресс клинических проявлений

артрита в виде уменьшения болевого синдрома, числа болезненных и припухших суставов, отека параартикулярных тканей, локальной гипертермии и гиперемии. Установлено, что у пациентов, прошедших курс из 5 сеансов ГБО, уже на 5-й день госпитализации отмечали значимое снижение ЧБС, ЧПС, ООАВ, ООЗБ, коррелируя с более выраженным снижением клинических проявлений воспаления в аффектированном суставе и индексом активности CDAI, в то время как в группах 2 и 3 снижение показателей активности РА зарегистрировано на 10-й день лечения.

Для оценки значимости наличия анемии на результативность комплексного лечения РА с включением курса ГБО пациенты в группе 1 были разделены на 2 подгруппы (А и В) с учетом наличия, либо отсутствия анемии на момент госпитализации. К подгруппе А были отнесены 28 пациентов у которых уровень гемоглобина крови был ниже референтных значений (от 90 до 120 г/л у женщин и от 90 до 130 г/л у мужчин), в подгруппу В вошли 32 пациента пациенты с уровнем гемоглобина крови в пределах нормы.

Проведен сравнительный анализ динамики активности РА и локального воспаления в аффектированном суставе у пациентов, прошедших курс лечения согласно стандартам оказания медицинской помощи больным РА, и у пациентов, получивших дополнительно один, либо пять сеансов ГБО с учетом уровня гемоглобина крови («подгруппа 1А» vs. «группа 2», «подгруппа 1А» vs. «группа 3», «подгруппа 1В» vs. «группа 2», «подгруппа 1В» vs. «группа 3», «подгруппа 1А» vs. «подгруппа 1В»; t-тест для несвязанных случаев). Результаты представлены в Таблицах 11 и 12.

В ходе динамического анализа выявлено, что у пациентов, прошедших курс из 5 сеансов ГБО и имеющих пониженный уровень гемоглобина крови, уже на 5-й день госпитализации отмечали значимое снижение всех изучаемых показателей активности РА: ЧБС уменьшилось от исходного значения на 39,1% в подгруппе А ( $p < 0,05$ ) и на 23,5% в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), в то время как в группах 2 и 3 на 20,9% и 19,3% соответственно ( $p > 0,05$ ); ЧПС уменьшилось в подгруппе А на 53,7% от исходного значения ( $p < 0,05$ ) и на 31,1% в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), а в

Таблица 11 – Динамика показателей активности РА

Показатель		Группа 1		Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 30
		Подгруппа А n = 28	Подгруппа В n = 32		
ЧБС	2-й день	11,0±5,3	10,2±3,9	11,0±5,0	10,9±4,8
	5-й день	6,7±3,7 <sup>1</sup>	7,8±2,9 <sup>1</sup>	8,7±3,6*	8,8±3,4*
	10-й день	5,3±2,8 <sup>1; 2</sup>	5,8±2,0 <sup>1</sup>	8,1±2,9 <sup>1; *■</sup>	8,0±2,7 <sup>1; *</sup>
ЧПС	2-й день	6,7±4,6	6,1±2,9	6,8±4,1	6,6±3,9
	5-й день	3,1±2,6 <sup>1</sup>	4,2±2,6 <sup>1; *</sup>	4,9±3,1*	4,8±3,3*
	10-й день	1,6±1,6 <sup>1; 2</sup>	2,1±1,5 <sup>1</sup>	4,1±2,7 <sup>1; *■</sup>	4,3±2,2 <sup>1; *</sup>
ООАВ, см	2-й день	6,0±1,0	6,1±1,0	6,1±0,9	6,3±0,8
	5-й день	5,0±0,9 <sup>1</sup>	5,5±0,8 <sup>1; *</sup>	5,8±0,9*	5,7±1,0*
	10-й день	4,3±1,0 <sup>1</sup>	4,4±0,9 <sup>1</sup>	5,1±0,7 <sup>1; *■</sup>	5,0±0,9 <sup>1; *■</sup>
ООЗБ, см	2-й день	7,0±1,1	6,9±1,0	6,9±1,0	7,1±1,2
	5-й день	5,7±1,0 <sup>1</sup>	6,2±1,0 <sup>1; *</sup>	6,7±1,1*	6,5±1,2*
	10-й день	4,6±0,8 <sup>1; 2</sup>	5,3±1,0 <sup>1; *</sup>	6,0±0,9 <sup>1; *■</sup>	6,1±0,8 <sup>1; *■</sup>
СОЭ, мм/ч	2-й день	26,4±16,2	23,3±13,9	24,2±14,4	25,1±13,7
	10-й день	11,7±5,0 <sup>1</sup>	10,9±3,0 <sup>1; *</sup>	14,3±4,7 <sup>1; *■</sup>	13,8±4,4 <sup>1; *■</sup>
СРБ, мг/л	2-й день	12,1±7,2	13,5±6,6	13,3±6,5	12,4±6,9
	10-й день	4,0±1,1 <sup>1</sup>	4,1±1,2 <sup>1; *</sup>	6,3±1,8 <sup>1; *■</sup>	5,8±1,3 <sup>1; *■</sup>
SDAI	2-й день	43,0±17,2	42,8±13,3	44,0±15,3	44,0±15,5
	10-й день	19,9±6,3 <sup>1</sup>	22,2±5,4 <sup>1; *</sup>	29,7±7,8 <sup>1; *■</sup>	27,7±7,7 <sup>1; *</sup>
CDAI	2-й день	30,9±11,1	29,3±7,8	30,8±10,1	30,6±9,9
	5-й день	20,6±7,4 <sup>1</sup>	23,8±6,4 <sup>1; *</sup>	26,1±7,7*	25,1±7,4 <sup>1; *</sup>
	10-й день	15,8±5,3 <sup>1; 2</sup>	17,5±4,5 <sup>1</sup>	23,4±6,3 <sup>1; 2; *■</sup>	23,2±6,0 <sup>1; *■</sup>
DAS 28	2-й день	5,7±1,1	5,5±0,9	5,6±1,0	5,6±1,1
	10-й день	3,9±0,8 <sup>1</sup>	4,0±0,6 <sup>1</sup>	4,8±0,8 <sup>1; *■</sup>	4,7±0,9 <sup>1; *■</sup>

Примечания:

<sup>1</sup> - достоверное (p<0,05) различие с показателем в день проведения первого/единственного сеанса ГБО по t-тесту для несвязанных случаев;

<sup>2</sup> - достоверное (p<0,05) различие с показателем на 5-й день от первого/единственного сеанса ГБО по t-тесту для несвязанных случаев;

\* - достоверное (p<0,05) различие с показателями в подгруппе А по t-тесту для несвязанных случаев;

■ - достоверное (p<0,05) различие с показателями в подгруппе В по t-тесту для несвязанных случаев



Таблица 12 – Динамика активности воспаления в аффектированном суставе, балл

Показатель		Группа 1 n=60		Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 30
		Подгруппа А n = 28	Подгруппа В n = 32		
Отек, балл	2-й день	4,7±0,6	4,6±0,7	4,4±0,5	4,5±0,6
	5-й день	2,8±0,4 <sup>1</sup>	3,0±0,5 <sup>1</sup>	3,9±0,6 *●	3,8±0,7 *●
	10-й день	1,3±0,7 <sup>1;2</sup>	1,5±0,4 <sup>1;2</sup>	2,2±0,5 <sup>1;2*</sup> ●	2,4±0,6 <sup>1;2</sup> *●
Гиперемия, балл	2-й день	1,7±0,5	1,5±0,4	1,6±0,5	1,6±0,5
	5-й день	0,5±0,3 <sup>1</sup>	0,6±0,4 <sup>1</sup>	1,0±0,4 *●	1,2±0,3 *●
	10-й день	0 <sup>1;2</sup>	0 <sup>1;2</sup>	0 <sup>1;2</sup>	0 <sup>1;2</sup>
Гипертермия, балл	2-й день	3,0±0,5	2,9±0,3	2,8±0,4	2,8±0,4
	5-й день	1,2±0,3 <sup>1</sup>	1,4±0,3 <sup>1</sup>	2,2±0,5 *●	2,3±0,4 *●
	10-й день	0,3±0,2 <sup>1;2</sup>	0,4±0,2 <sup>1;2</sup>	0,8±0,3 <sup>1;2*</sup> ●	0,9±0,4 <sup>1;2*</sup> ●
Общая сумма баллов	2-й день	9,2±0,7	8,9±0,9	8,8±0,9	8,9±0,8
	5-й день	4,7±0,8 <sup>1</sup>	5,3±0,7 <sup>1</sup>	7,4±1,0 *●	7,8±0,9 *●
	10-й день	1,4±0,9 <sup>1;2</sup>	1,7±0,5 <sup>1;2</sup>	3,0±0,6 1;2*●	3,3±0,8 1;2*●

Примечания:

<sup>1</sup> - достоверное (p<0,05) различие с показателем в день проведения первого/единственного сеанса ГБО по t-тесту для несвязанных случаев;

<sup>2</sup> - достоверное (p<0,05) различие с показателем на 5-й день от первого/единственного сеанса ГБО по t-тесту для несвязанных случаев

\* - достоверное (p<0,05) различие с показателями в подгруппе А по t-тесту для несвязанных случаев

● -достоверное (p<0,05) различие с показателями в подгруппе В по t-тесту для несвязанных случаев

группах 2 и 3 на 27,9% и 27,3% соответственно (p > 0,05); показатели ООАВ и ООЗБ уменьшились на 16,7% и 18,6% от исходных значений в подгруппе А (p < 0,05), на 9,8% и 10,1% в подгруппе В (p < 0,05), в то время как в группе 2 на 4,9%

и 2,9%, группе 3 на 9,5% и 8,5% ( $p > 0,05$ ); соответственно индекс активности CDAI снизился на 33,3% в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 18,8% в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 15,3% в группе 2 и 17,9% в группе 3.

Соответствующие результаты получены при анализе показателей локального воспаления в суставе (отек в среднем уменьшился на 2,2 балла в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 1,6 баллов в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 0,5 баллов в группе 2 и 0,7 баллов в группе 3 ( $p_{2;3} > 0,05$ ); гиперемия на 1,2 балла в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 0,9 баллов в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 0,6 баллов в группе 2 ( $p > 0,05$ ) и на 0,4 балла в группе 3 ( $p > 0,05$ ); гипертермия на 1,8 баллов в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 1,5 в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 0,6 в группе 2 ( $p > 0,05$ ) и на 0,5 в группе 3 ( $p > 0,05$ ), соответственно общая сумма баллов в среднем уменьшилась на 4,5 балла в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 3,6 балла в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 1,4 балла в группе 2. на 1,1 балла в группе 3 ( $p_{2;3} > 0,05$ )).

Согласно полученным данным, на 10-й день госпитализации у всех пациентов отмечали регресс клинических проявлений артрита в виде уменьшения болевого синдрома, числа болезненных и припухших суставов, отека параартикулярных тканей, локальной гипертермии и гиперемии. ЧБС уменьшилось на 51,8% в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 43,1% в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 26,4% в группе 2 ( $p > 0,05$ ) и на 26,6% в группе 3 ( $p > 0,05$ ). ЧПС уменьшилось на 76,1% в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 65,6% в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 39,7% в группе 2 ( $p > 0,05$ ) и на 34,8% в группе 3 ( $p > 0,05$ ). Зарегистрировано уменьшение показателя ООАВ на 28,3% в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 27,9% в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 16,4% в группе 2 ( $p > 0,05$ ) и на 20,6% в группе 3 ( $p > 0,05$ ); показателя ООЗБ на 34,3% в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 23,2% в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 13,0% в группе 2 ( $p > 0,05$ ) и на 14,1% в группе 3 ( $p > 0,05$ ). Таким образом, динамика показателей активности лучше в группах пациентов, прошедших дополнительно к основному лечению курс ГБО, что свидетельствует о повышении эффективности комплексной терапии РА с включением ГБО.

Благоприятное воздействие ГБО на результат комплексной терапии РА подтверждено снижением лабораторных показателей активности (СОЭ и СРБ уменьшились в среднем на 14,7 мм/ч и 8,1 мг/л в подгруппе А, на 12,4 мм/ч и 9,4 мг/л в подгруппе В, на 9,9 мм/ч и 7 мг/л в группе 2, на 11,3 мм/ч и 6,6 мг/л в группе 2) и индексов активности РА (DAS28, SDAI и CDAI снизились в подгруппе А на 36,8%, 90,2% и 48,9%, в подгруппе В на 27,3%, 48,1% и 40,3%, в группе 2 на 14,3%, 32,5% и 24,0%, в группе 3 на 16,1%, 37,0% и 24,2%).

Сравнительный анализ динамики показателей локального воспаления в суставе также показал положительное влияние курса ГБО на результаты стационарного лечения (отек уменьшился в среднем на 3,4 балла в подгруппе А, на 3,1 балл в подгруппе В, а в группах 2 и 3 на 2,2 и 2,1 балл, гипертермия уменьшилась на 2,7 и 2,5 баллов в подгруппах А и В, в то время как в группах 2 и 3 на 2 и 1,9 балла, следовательно, общая сумма баллов уменьшилась на 7,8 и 7,2 балла у пациентов, прошедших курс ГБО и на 5,8 и 5,6 баллов у пациентов, пролеченных по стандартной схеме терапии, и пациентов, прошедших дополнительно один сеанс ГБО).

Обращает на себя внимание тот факт, что динамика снижения таких показателей активности РА как ЧПС (уменьшение на 76,1% в подгруппе А и на 65,6% в подгруппе В, ( $p < 0,05$ )), ООАВ (уменьшение на 28,3% в подгруппе А и на 27,9% в подгруппе В ( $p < 0,05$ )), ООЗБ (уменьшение на 34,3% в подгруппе А и на 23,2% в подгруппе В ( $p < 0,05$ )) и CDAI (уменьшение на 33,3% в подгруппе А и на 18,8% в подгруппе В ( $p < 0,05$ )) была значимо лучше в группе пациентов с сопутствующей анемией, чем у больных с нормальным уровнем гемоглобина крови, прошедших 5 сеансов ГБО, и пациентов, леченных по стандартной схеме терапии РА и прошедших только один сеанс ГБО, при этом следует отметить, что за время госпитализации прироста уровня гемоглобина крови не зарегистрировано. Полученные данные подтверждают благоприятное влияние курса ГБО на результаты комплексной терапии РА с курсом ГБО, особенно у пациентов с сопутствующей анемией.

Проведен анализ показателей активности РА на 5 и 10 день стационарного лечения, когда пациенты в группе 1 завершили курс ГБО. Выявлено замедление темпов снижения показателей активности в подгруппе пациентов с сопутствующей анемией в сравнении с динамикой показателей в подгруппе без анемии (ЧБС уменьшилось на 20,9%, в подгруппе А и на 25,6% в подгруппе В; ЧПС уменьшилось на 48,4% в подгруппе А и на 50% в подгруппе В; ООАВ на 14% в подгруппе А и на 14% в подгруппе В; ООЗБ на 19,3% в подгруппе А и на 14,5% в подгруппе В; индекс активности CDAI снизился на 23,3% в подгруппе А и на 26,5% в подгруппе В), что может быть связано с элиминацией избыточного кислорода из организма. Но, несмотря на снижение темпов уменьшения показателей активности, результат комплексного лечения с курсом ГБО выше, чем без ГБО. Это подтверждает, что помимо антигипоксического эффекта ГБО, существуют и других механизмы его лечебного воздействия.

Таким образом, в ходе исследования установлено, что применение курса ГБО дополнительно к стандартной схеме лечения пациентов, страдающих РА, благоприятно влияет на результативность стационарного лечения. Уже на 5-й день госпитализации у пациентов, прошедших курс из 5 сеансов ГБО наблюдали более выраженное уменьшение числа болезненных и припухших суставов, отека и гипертермии в области аффектированного сустава, показателей ООАВ, ООЗБ и индекса активности CDAI, а к 10 дню госпитализации всех исследуемых показателей активности РА и локального воспаления в суставе. Результаты стационарного лечения в группе пациентов с сопутствующей анемией и прошедших курс ГБО на 5 сутки госпитализации была выше, чем у больных с нормальным уровнем гемоглобина крови, получивших 5 сеансов ГБО, и пациентов, леченных по стандартной схеме терапии РА и прошедших только один сеанс ГБО, по показателям: ЧПС, ООАВ, ООЗБ и индексу активности CDAI. Следовательно, у пациентов, страдающих РА с сопутствующей анемией, включение курса ГБО в стандартную схему терапии наиболее целесообразно.

*Клинический пример №1:* Больная А. 57 лет находилась на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ УОКБ с 03.02.2014 года по 17.02.2014 года с

диагнозом Ревматоидный артрит, серонегативный полиартрит, развернутая стадия, неэрозивный, рентген стадия II, активность I. функциональный класс недостаточности I.

Жалобы при поступлении на боли в мелких суставах кистей, воспалительного характера, утреннюю скованность до 2 часов.

Считает себя больной в течение 7 лет, дебют с мелких суставов кистей, лечилась по месту жительства с положительным эффектом. В 2008 году в связи с обострением была подобрана терапия метотрексатом в дозе 10 мг в неделю, который принимает по настоящее время, периодически принимает аэртал. Настоящее ухудшение в течение 2 – х месяцев. Госпитализирована для обследования и коррекции терапии

Росла и развивалась нормально, менопауза в 52 года. Перенесенные заболевания – респираторные инфекции, артериальная гипертензия 2 степени. Наследственность по ревматологическим заболеваниям не отягощена. Аллергический анамнез: эналаприл – кашель.

При осмотре: состояние удовлетворительное, в сознании. Телосложение нормостеническое, удовлетворительного питания. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Лучезапястный сустав болезненный и опухший справа; второй, третий, четвертый плюснефаланговые суставы (ПлФС) второго, третьего и четвертого пальца и межфаланговый сустав (МФС) первого пальца болезненные с обеих сторон; При аускультации легких дыхание везикулярное по всем полям, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 15 в минуту. Границы сердца не расширены. Тоны сердца приглушенные, ритм сердца не нарушен. Артериальное давление на правой руке 120/85 мм рт ст, частота сердечных сокращений 64 в минуту. Пульс симметричный, удовлетворительных качеств. Язык влажный, чистый. Живот пальпаторно во всех отделах мягкий безболезненный. Стул и мочеиспускание без особенностей.

Лабораторные показатели в динамике: общий анализ крови: гемоглобин 104-108 г/л, лейкоциты  $8,32 - 7,9 \cdot 10^9$  /л, СОЭ 15 - 10 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес 1025 – 1020, цвет соломенно-желтый, рН = 5,0, глюкоза и белок не выявлено, эпителий 5 – 6 в поле зрения, лейкоциты 3 – 5 в поле зрения. Биохимические показатели крови: АСТ 22,8 – 23,5 ед/л, АЛТ 30,7 – 34,6 ед/л, креатенин 98,9 мкмоль/л, мочевины 4,8 ммоль/л. Исследование крови на антиМЦВ 732,6 Ед/мл. исследование крови на РФ – отрицательный.

Инструментальные методы обследования: рентгенография кистей и стоп – РА II стадии.

Проведено лечение: метотрексат 15 мг в неделю, фолиевая кислота по 1 таблетке 3 раза в день, омес 20 мг на ночь, нипертен 5 мг утром, аэртал 100 мг 2 раза в день, лечебная физкультура, 5 сеансов ГБО.

Динамика активности РА и локального воспаления в области лучезапястного сустава: показатели активности локального воспаления в суставе (общая сумма баллов) 1 день – 7 баллов, 5 день – 5 баллов, 10 день – 3 балла. Активность ревматоидного артрита: ООАВ: 1 день – 7 см, 5 день- 5,5 см, 10 день – 4,5 см; ООЗБ: 1 день – 7 см, 5 день- 5 см, 10 день – 4 см

*Клинический пример №2.* Больной Б., 59 лет, находился на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ УОКБ с 04.12.2013 года по 18.12.2013 года с диагнозом Ревматоидный артрит, серопозитивный, развернутая стадия, активность II, эрозивный (рентген стадия II), антиМЦВ позитивный, функциональный класс недостаточности III

Жалобы при поступлении на боли воспалительного характера в плечевых, мелких суставах кистей в течении 1,5 – 2 часов.

Болен с 2007 года, когда начал отмечать появление болей и скованности в мелких суставах рук, не обращался. Впервые обследован у ревматолога в 2010 г. При обследовании выявлен высокие титры РФ, начал прием метотрексата 10 мг в неделю, который принимает по настоящее время. Ухудшение состояния в течение 3-х месяцев.

Рос и развивался нормально. Перенесенные заболевания – артериальная гипертензия 2 ст, остеохондроз шейного отдела позвоночника. Наследственность по ревматологическим заболеваниям не отягощена. Аллергический анамнез без особенностей.

При осмотре общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная система: лучезапястный сустав болезненный с обеих сторон; локтевой сустав припухший слева и болезненный; первый и второй пястно-фаланговые суставы (ПФС), а также третий и четвертый проксимальные межфаланговые суставы (ПМФС) с обеих сторон болезненные и припухшие; с первого по четвертый плюснефаланговые суставы с обеих сторон болезненные (ПлФС); болезненный голеностопный сустав справа. При аускультации в легких по всем полям дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 17 в минуту. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Артериальное давление на правой руке 130/95 мм рт ст, частота сердечных сокращений 70 в минуту. Пульс симметричный, удовлетворительных качеств. Язык чистый, влажный. Живот пальпаторно во всех отделах мягкий безболезненный. Стул и мочеиспускание без особенностей.

Лабораторные показатели в динамике: общий анализ крови: гемоглобин 117- 119г/л, лейкоциты  $5,9 - 6,4 \cdot 10^9$  /л, СОЭ 18 - 15 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес – 1020 – 1017, цвет соломенно-желтый, рН = 5,0, белок 0,01 – 0,01 г/л, эпителий 2 – 4 в поле зрения, лейкоциты 0 – 1 в поле зрения. Биохимические показатели крови - общий белок 76,5 г/л; АСТ 15,7 – 24,9 ед/л; АЛТ 38 – 29,7 ед/л; креатенин 96,9 мкмоль/л, мочевины 7,2 ммоль/л. Исследование крови на антиМЦВ 151 Ед/мл; Исследование крови на РФ 567 МЕ/мл.

Инструментальное обследование: рентгенография кистей и стоп РА II стадии. ЭКГ: ритм синусовый, нормосистолия, срединное положение

электрической оси, нарушения процессов реполяризации по задней стенке левого желудочка.

Проведенное лечение: метотрексат 15 мг в неделю, фолиевая кислота по 1 таблетке 3 раза в день, омез 20 мг на ночь, диклофенак 3,0 в/м однократно, аэртал 100 мг 1 раз в день, лечебная физкультура, ГБО 5 сеансов.

Динамика активности РА и локального воспаления в области локтевого сустава: показатели активности локального воспаления в суставе (общая сумма баллов) 1 день – 8 баллов, 5 день – 7 баллов, 10 день – 5 балла. Активность ревматоидного артрита: ООАВ: 1 день – 7,5 см, 5 день- 6 см, 10 день – 5,5 см; ООЗБ: 1 день – 8 см.

Согласно полученным данным включение курса ГБО в стандартную схему терапии РА повышает эффективность стационарного лечения. Наиболее высокие результаты лечения регистрируются у больных РА с анемией хронического воспаления, что подтверждается более быстрой нормализацией острофазовых показателей крови (СОЭ и СРБ) и индексов активности РА (ООАВ, ООАБ, CDIA, SDIA и DAS28), чем в подгруппе без снижения уровня гемоглобина крови.

### **3.2 Прогностическое значение топической суточной термометрии при оценке эффективности курса гипербарической оксигенации у больных, страдающих ревматоидным артритом**

#### **3.2.1 Сравнительный анализ температурных кривых в области симметричных суставов с различной степенью активности воспаления у пациентов, страдающих ревматоидным артритом**

Для оценки влияния степени активности воспаления в суставе на показатели локальной температуры проведен сравнительный анализ данных ТСТ с симметричных областей регистрации у пациентов, страдающих РА, где точка «А» - область пораженного крупного сустава с выраженными признаками активности



артрита, а точка «В» - область симметричного сустава без выраженных клинических признаков активности воспаления.

При визуальном сравнении графиков температурных кривых с симметричных точек установлено, что у 96% пациентов значения температуры в точке регистрации «А» превышали значения в точке регистрации «В».

В ходе исследования были построены вариационные ряды в порядке убывания числового значения локальной температуры с сохранением частоты их встречаемости и построены соответствующие графики, полученные температурные кривые мы назвали «ранжированной температурной кривой» (РТК). Такой подход позволил более наглядно продемонстрировать зависимость локальной температуры от степени активности воспаления в суставе, а также определить временную продолжительность поддержания температуры в определенном диапазоне значений.

*Клинический пример №3:* Больная А. 55 лет находилась на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ УОКБ с 13.02.13 года по 26.02.2013 года с диагнозом Ревматоидный артрит, серонегативный полиартрит, развернутая стадия, эрозивный, рентген стадия III, антиМЦВ не обследована, активность I (DAS28 = 3,51). Функциональный класс I. Данные ТСТ представлены на рисунках 7 – 9.

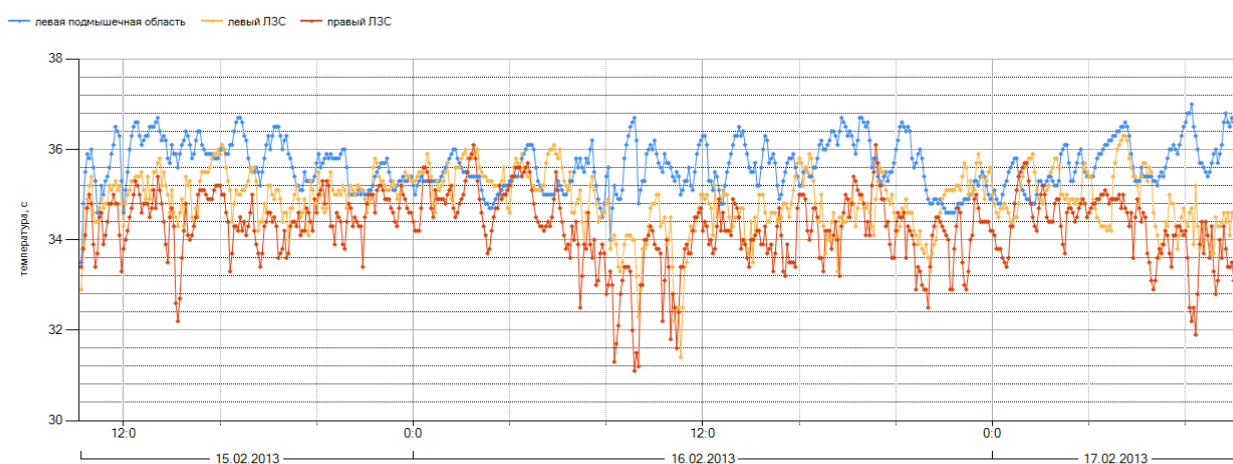


Рисунок 7. Температурные кривые, зарегистрированные с кожного покрова больной А.

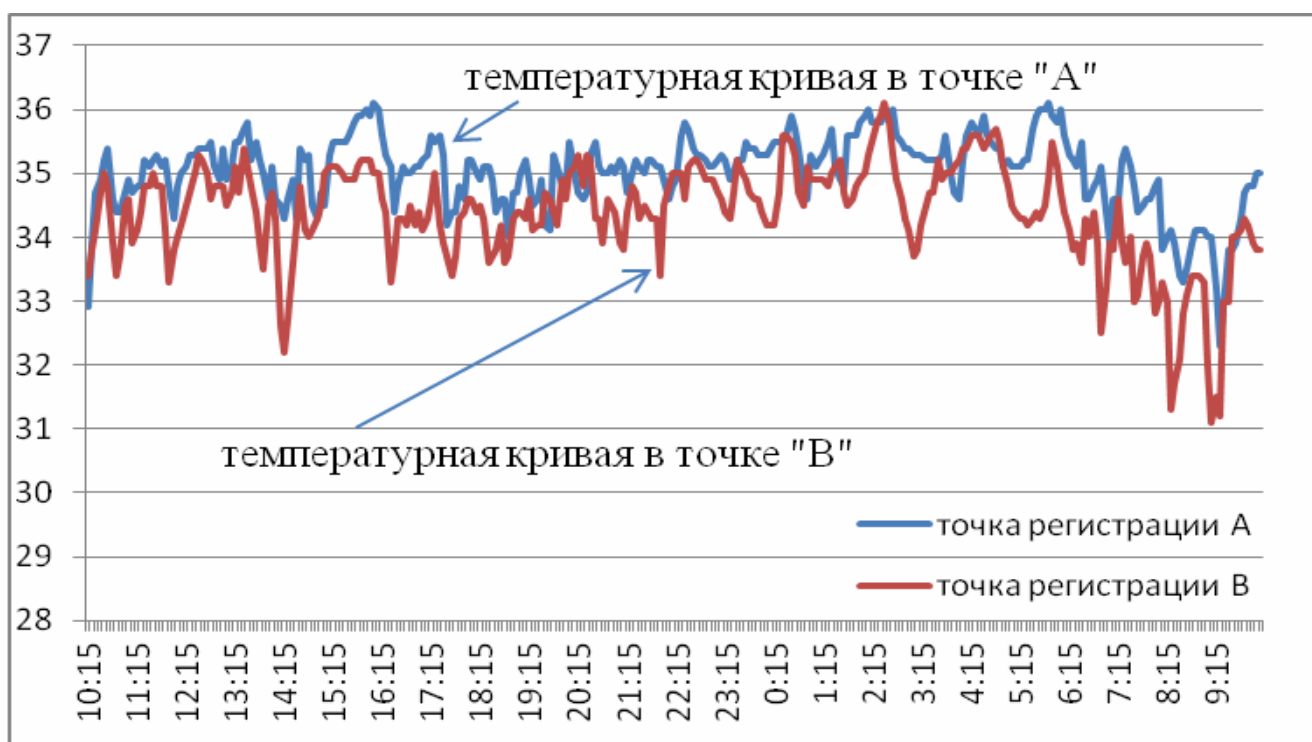


Рисунок 8. Температурные кривые, зарегистрированные в области лучезапястных суставов у больной А.

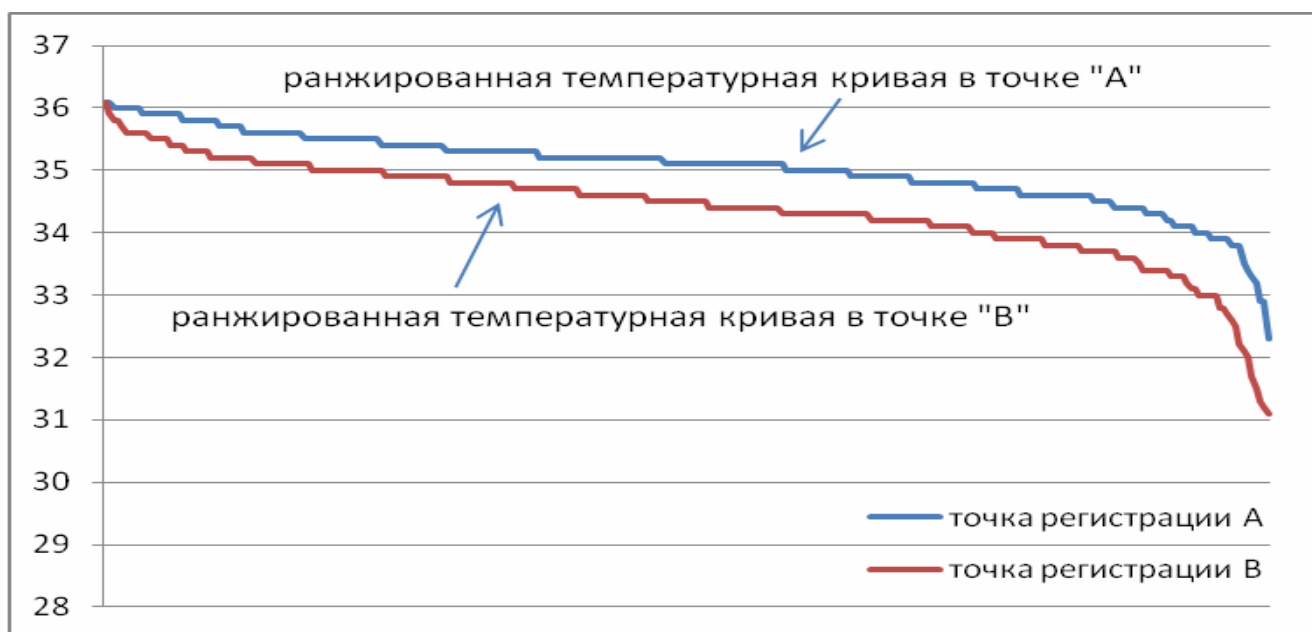


Рисунок 9. Ранжированные температурные кривые, зарегистрированные в области лучезапястных суставов у больной А.

*Клинический пример №4.* Больной Ж, 57 лет, находился на лечении в ревматологическом отделении ГУЗ УОКБ с 25.07.2012 года по 08.0.2012 года с

диагнозом Ревматоидный артрит, серопозитивный, развернутая стадия, активность II ( $DAS28=6,42$ ), эрозивный (рентген стадия II), антиМЦВ позитивный, функциональный класс III. Данные ТСТ представлены на рисунках 10–12.

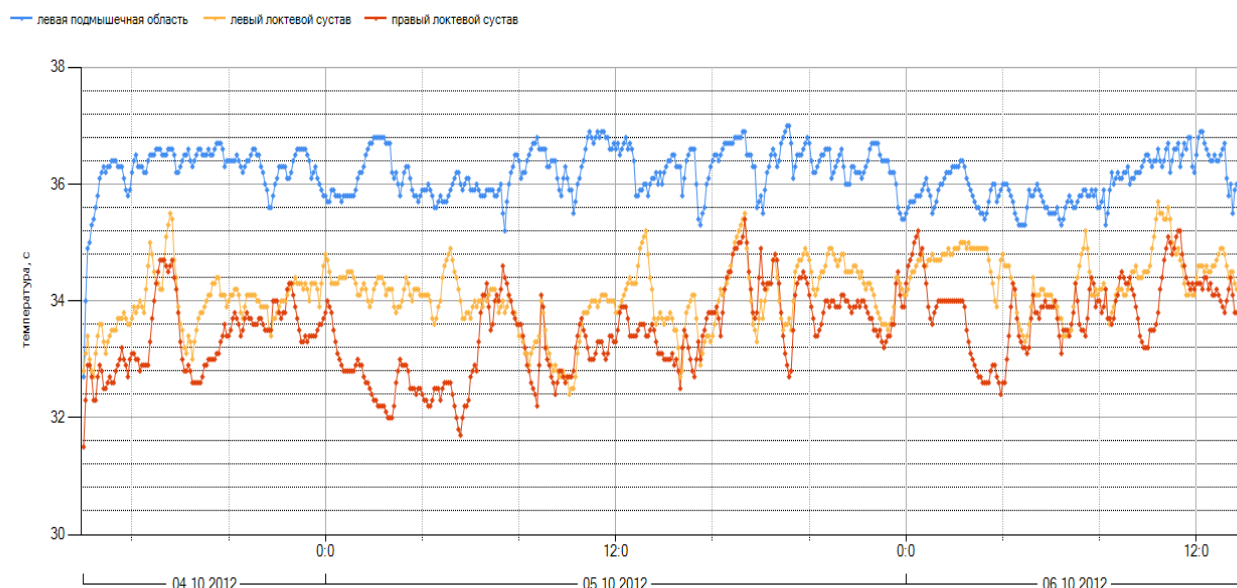


Рисунок 10. Температурные кривые, зарегистрированные с кожного покрова больного Ж.

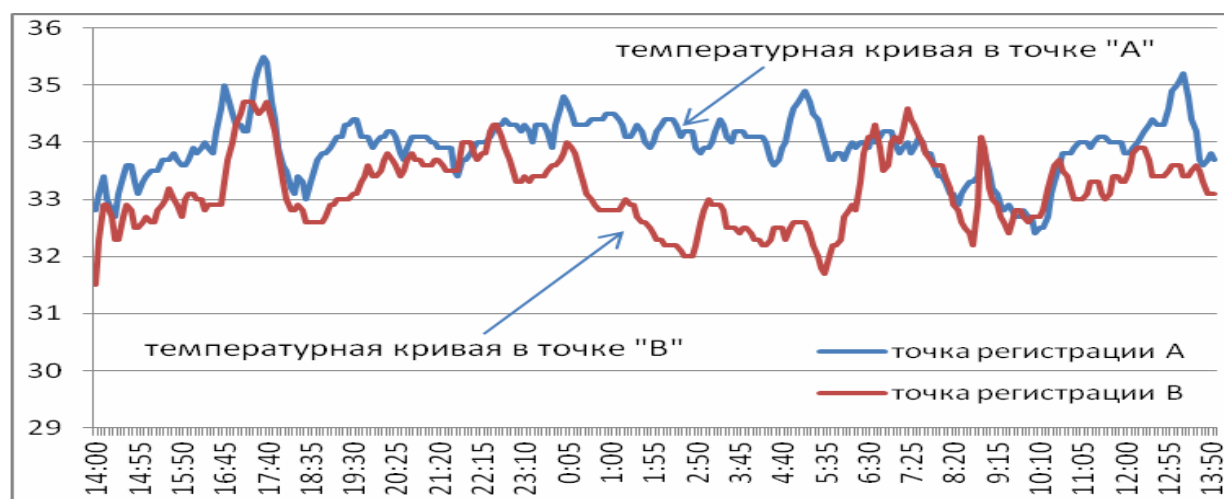


Рисунок 11. Температурные кривые зарегистрированные в области локтевых суставов у больного Ж

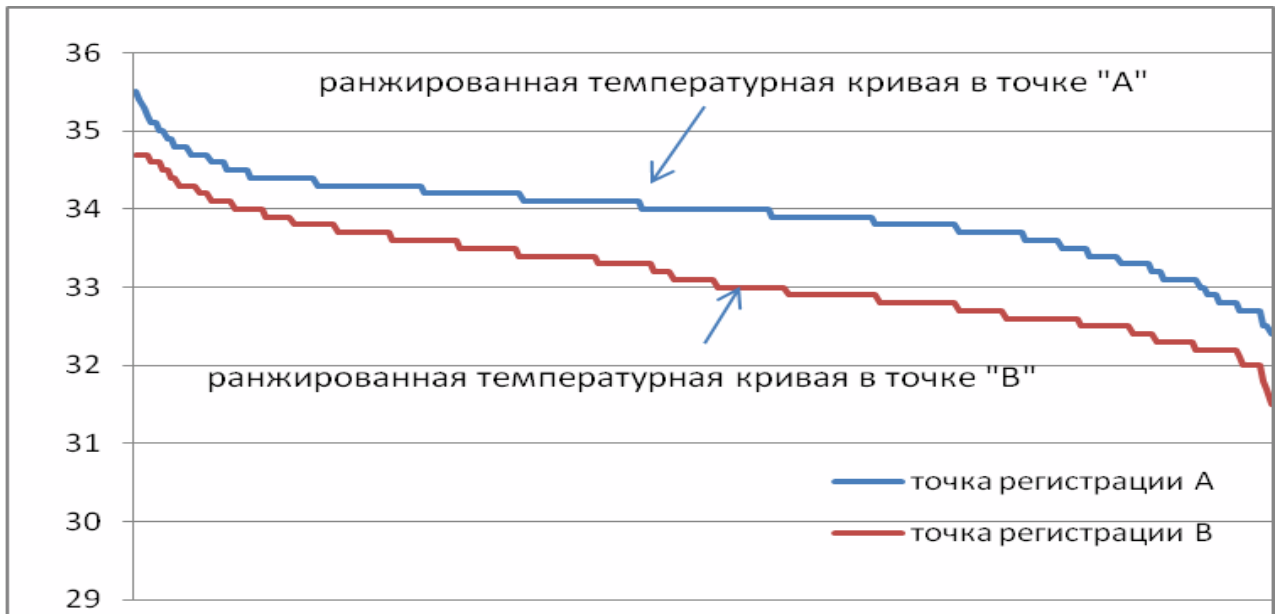


Рисунок 12. Ранжированные температурные кривые зарегистрированные в области локтевых суставов у больного Ж.

Проведен сравнительный анализ показателей ТСТ, полученных с симметричных точек регистрации («А» vs. «В», t-тест для несвязанных случаев), в ходе которого гипотеза о существовании локальной гипертермии в области пораженного сустава относительно температуры кожных покровов в области симметричного сустава без выраженных признаков активности воспаления статистически не была подтверждена ни в одной из исследуемых групп суставов (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнительная характеристика температурных кривых зарегистрированных с симметричных точек измерения у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, °С

Показатели		Средняя температура			Максимальная температура			Минимальная температура		
		суточная	дневная	ночная	суточная	дневная	ночная	суточная	дневная	ночная
Область плечевого сустава	А	35,0±0,3	35,0±0,3	34,9±0,5	36,4±0,6	36,2±0,7	36,2±0,4	33,5±0,4	33,7±0,6	33,8±0,4
	В	34,9±0,6	34,8±0,9	34,9±0,4	36,4±0,3	36,2±0,4	36,3±0,4	32,8±1,0	33,3±1,4	33,5±0,6
	p*	0,82	0,71	0,90	0,87	0,98	0,74	0,24	0,56	0,33
Область локтевого сустава	А	33,8±0,6	33,8±0,5	33,7±1,0	35,3±0,5	35,0±0,4	35,1±0,9	32,4±0,8	32,4±0,8	32,6±0,8
	В	34,0±0,2	33,8±0,2	34,4±0,3	35,6±0,1	35,2±0,4	35,4±0,4	32,2±0,3	32,2±0,3	33,5±0,4
	p*	0,76	0,82	0,35	0,43	0,56	0,62	0,74	0,67	0,26
Область лучезапястного сустава	А	34,4±0,9	34,2±1,0	35,0±0,7	36,3±0,9	36,1±0,9	36,0±0,6	30,8±2,5	30,7±2,6	33,5±1,4
	В	34,4±0,8	34,2±1,0	35,1±0,7	36,3±0,5	36,1±0,6	36,1±0,5	30,7±2,5	30,8±2,5	33,5±1,5
	p*	0,91	0,83	0,87	0,62	0,64	0,37	0,96	0,85	0,97
Область коленного сустава	А	35,0±1,0	34,8±1,1	35,4±0,8	36,6±0,6	36,5±0,5	36,4±0,8	31,4±1,5	31,4±1,5	34,1±1,2
	В	34,6±1,4	34,4±1,4	35,0±1,2	36,2±1,1	36,1±1,0	36,0±1,3	31,0±1,0	31,0±1,5	33,4±1,9
	p*	0,58	0,63	0,36	0,53	0,44	0,57	0,59	0,57	0,43
Область голеностопного сустава	А	34,8±0,9	34,7±1,1	35,2±0,7	36,3±0,7	36,3±0,7	35,9±0,6	32,2±1,0	32,7±1,4	33,8±1,4
	В	34,7±0,9	34,7±0,9	35,0±0,8	36,2±0,8	36,2±0,8	35,7±0,6	32,6±1,4	32,6±1,4	33,9±1,6
	p*	0,87	0,98	0,74	0,81	0,81	0,63	0,52	0,91	0,88

Примечание: p\* - достоверность температурных различий в точках регистрации «А» и «В» по t-тесту для несвязанных случаев.

Отсутствие значимых температурных различий в области симметричных суставов с различной степенью активностью артрита также подтверждено в ходе сравнительного анализа временных интервалов поддержания локальной температуры в определенном диапазоне значений (шаг 0,5°C) («временной интервал поддержания температуры в определенном диапазоне значений в точке регистрации «А»» vs. «временной интервал поддержания температуры в этом же диапазоне значений в точке регистрации «В», t-тест для несвязанных случаев). Графически анализ представлен на рисунках 13-17. Таким образом, показано, что локальная температура в области пораженного сустава не имеет статистически значимых различий с температурой в области симметричного сустава без клинически выраженных признаков активности артрита, несмотря на относительную гипертермию, наблюдаемую на графиках температурных кривых. В связи с отсутствием температурных различий с симметричных областей измерения дальнейший расчет проведен с использованием показателей, полученных с кожных покровов над областью аффектированного сустава.

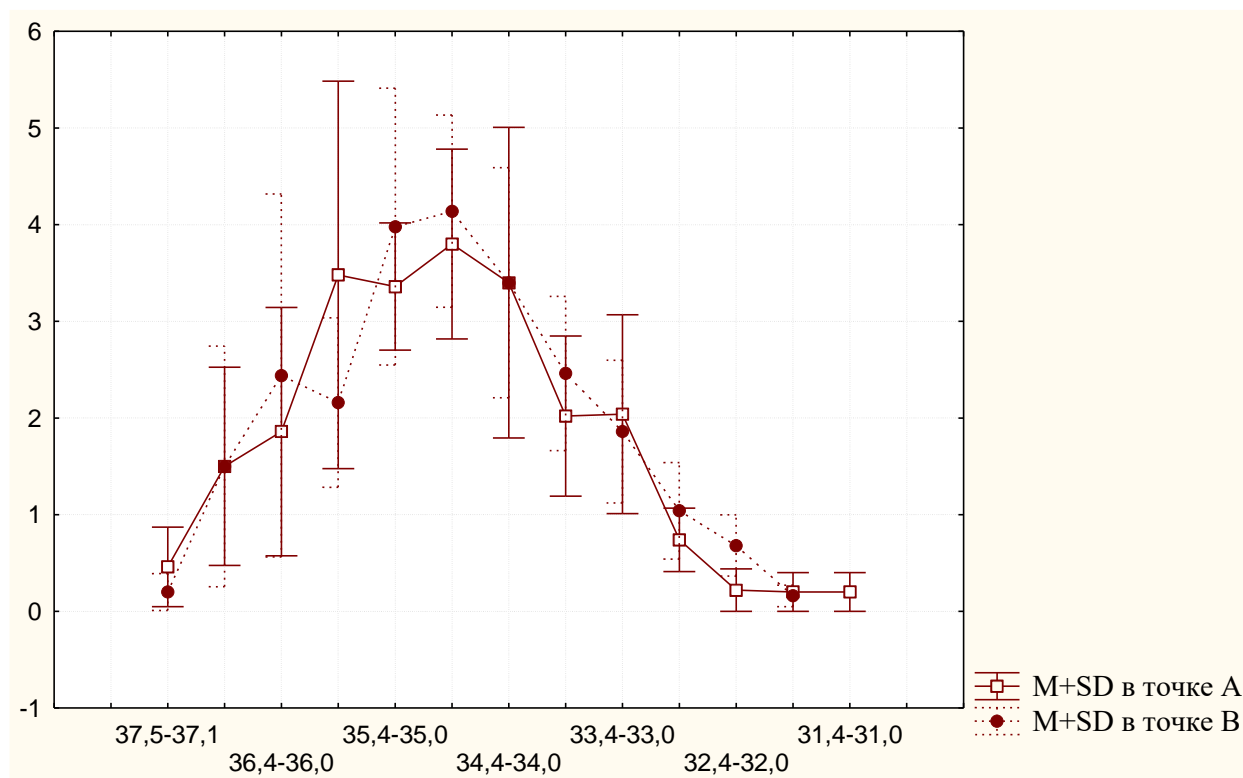


Рисунок 13. Распределение «температура – время» в области голеностопных суставов

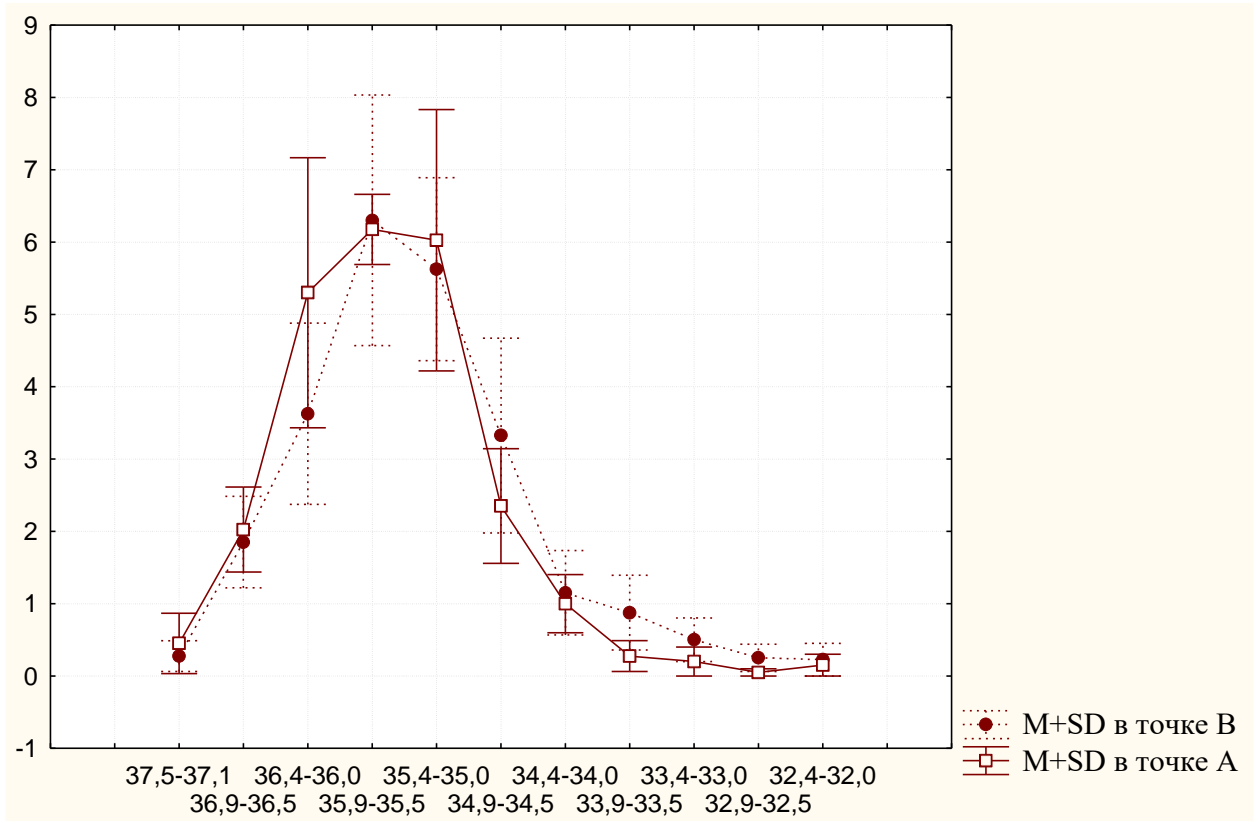


Рисунок 14. Распределение «температура – время» в области коленных суставов

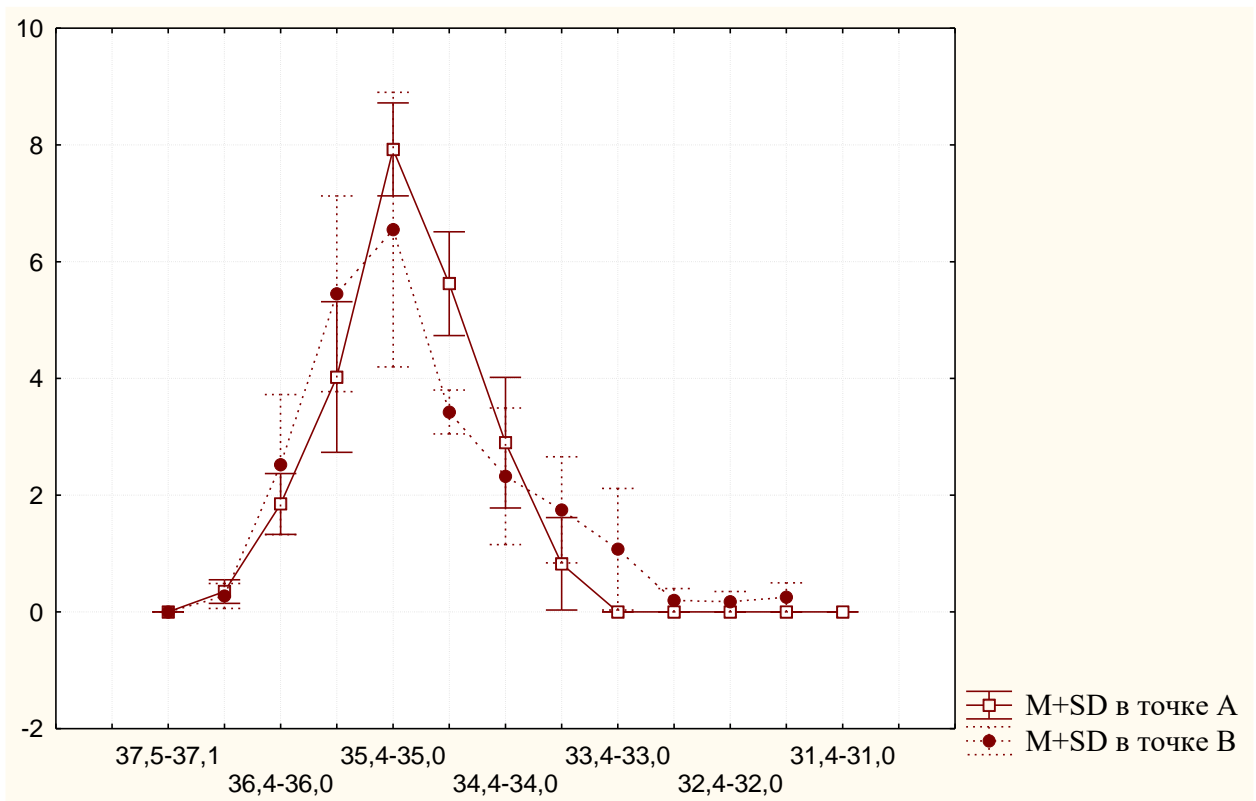


Рисунок 15. Распределение «температура – время» в области плечевых суставов

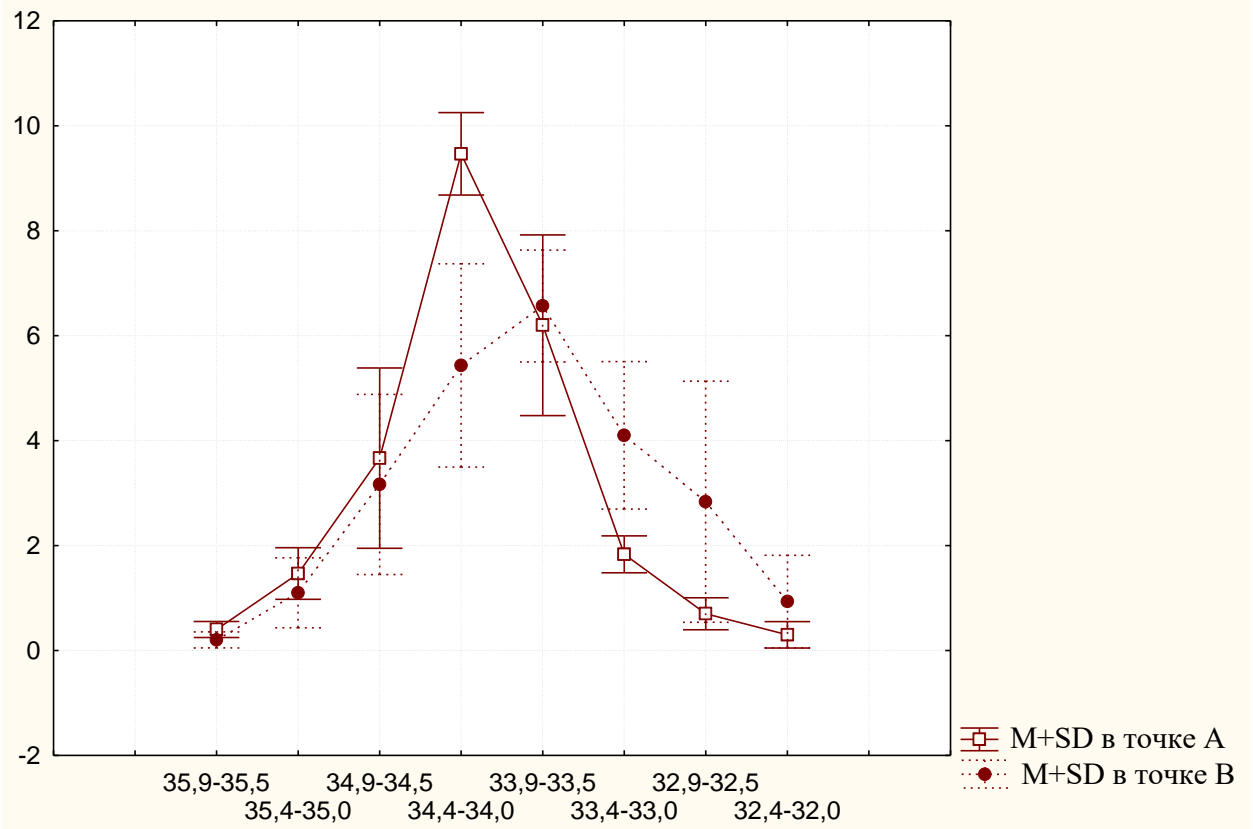


Рисунок 16. Распределение «температура – время» в области локтевых суставов

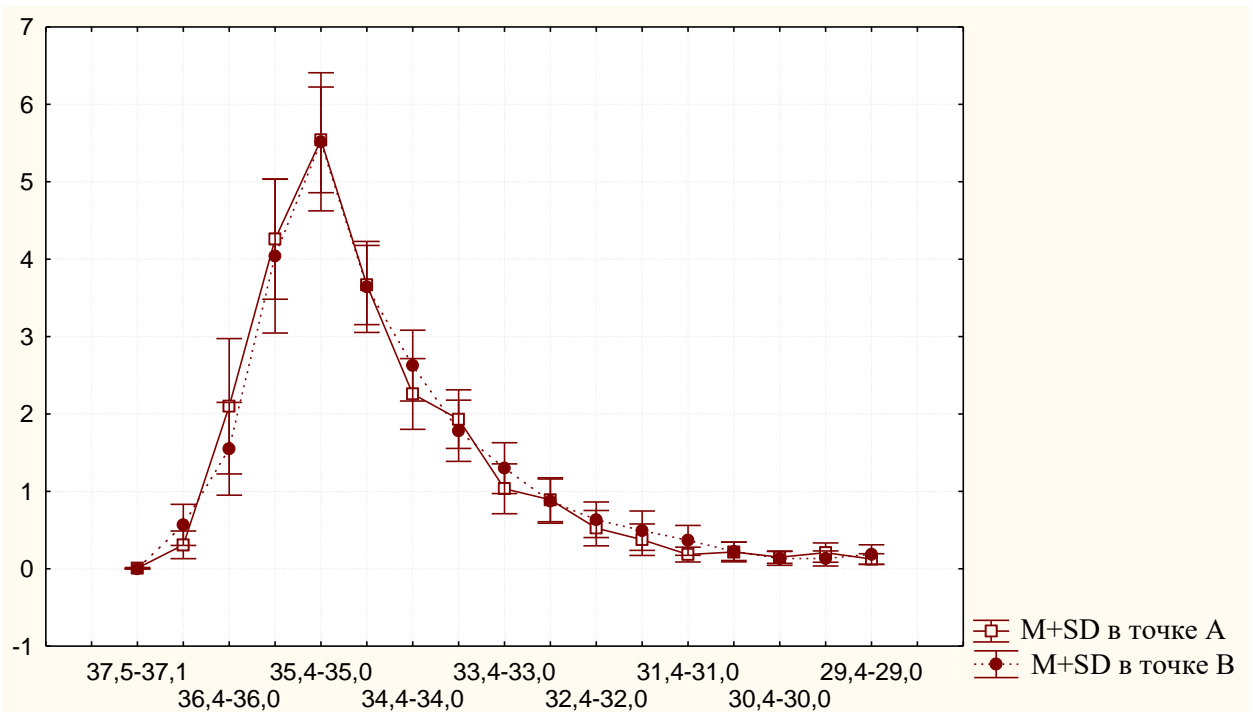


Рисунок 17. Распределение «температура – время» в области лучезапястных суставов



### 3.2.2 Динамика локальной температуры в области пораженных суставов у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, под воздействием гипербарической оксигенации и ее прогностическое значение

Проведен сравнительный анализ данных 48-часового мониторинга температуры тела у пациентов, страдающих РА, и получивших сеанс ГБО. Оценивали показатели локальной температуры в области пораженного крупного сустава с выраженными признаками активности артрита (точка регистрации «А») и симметричного сустава без выраженных клинических признаков активности воспаления (точка регистрации «В») в течение 24 часов до процедуры ГБО и 24 часов после ее завершения («До» vs. «После», t-тест для связанных случаев; «А» vs. «В», t-тест для несвязанных случаев). Динамика среднесуточной температуры до и после первого / единственного сеанса ГБО представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Динамика среднесуточной температуры кожи околоуставных областей пациентов, находившихся под наблюдением, до и после сеанса ГБО (°С)

Точки мониторинга температур		А	В
Область плечевого сустава	до	35,0±0,3	34,9±0,7
	после	35,2±0,6	35,0±0,6
Область локтевого сустава	до	34,0±0,1	33,8±0,6
	после	34,4±0,1	34,1±0,4
Область лучезапястного сустава	до	34,6±0,9	34,5±0,9
	после	34,2±1,0	34,3±1,1
Область коленного сустава	до	35,6±0,3	35,3±0,4
	после	35,5±0,3	35,4±0,2
Область голеностопного сустава	до	34,8±1,0	34,7±1,0
	после	34,8±0,8	34,7±0,7

Примечание: \*- достоверность температурных различий до и после сеанса по t-тесту для несвязанных случаев.

Для совместного анализа температурных показателей, полученных с областей суставов различной локализации, первичные данные были переведены в

ОТ (%). Результаты статистической обработки представлены в таблице 15. Значимых динамических и межгрупповых различий также установлено не было.

Таблица 15 – Динамика характеристик температурных кривых пациентов, страдающих РА, до и после проведения сеанса ГБО (ОТ, %)

Показатель/точка регистрации		А	В
Среднедневная температура	до	99,4±1,0	99,4±0,7
	после	99,4±0,8	99,5±0,8
Средненочная температура	до	101,1±1,6	101,2±1,7
	после	101,3±1,7	101,1±1,9
Максимальная суточная температура	до	104,7±2,0	104,8±2,0
	после	104,8±1,8	105,1±2,0
Максимальная дневная температура	до	104,2±1,9	104,3±2,0
	после	104,3±1,7	104,6±1,8
Максимальная ночная температура	до	104,2±2,1	104,2±2,1
	после	104,2±1,8	104,0±1,9
Минимальная суточная температура	до	91,3±5,2	91,3±3,8
	после	91,1±5,1	90,9±5,0
Минимальная дневная температура	до	91,7±5,4	91,6±4,1
	после	91,3±5,0	91,3±5,3
Минимальная ночная температура	до	96,5±3,6	96,7±2,8
	после	96,7±2,9	96,5±2,3

Примечание: \*- достоверность температурных различий до и после сеанса по t-тесту для несвязанных случаев

Анализируя графики температурных кривых, выявлено, что температура кожи над пораженным суставом во время первого/единственного сеанса ГБО может повышаться (1-й тип реакции) или снижаться (2-й тип реакции), с последующим возвращением к исходным значениям в течение 30-60 минут. У

94,4% участников исследования такое изменение температуры составило не менее 0,2°C, как показано в примерах, представленных на рисунках 18 и 19.

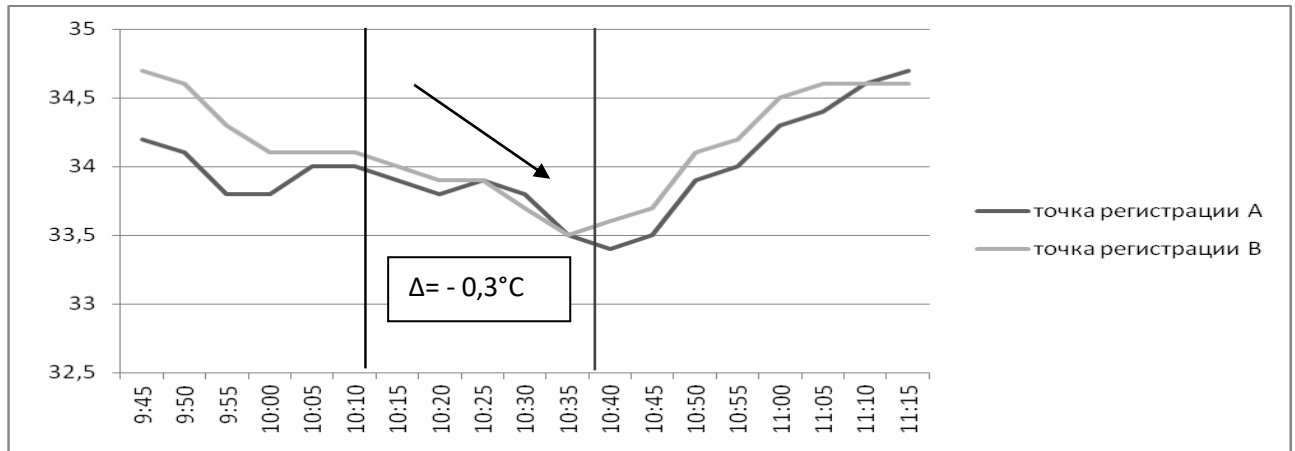


Рисунок 18. Температурные кривые с области локтевого сустава у больного П.  
*Больной П., 52 года, диагноз: ревматоидный артрит, серопозитивный, развернутая стадия, обострение с активностью 3 (DAS28-6,9), не эрозивный (рентген стадия II). АнтиМЦВ позитивный. ФН II*

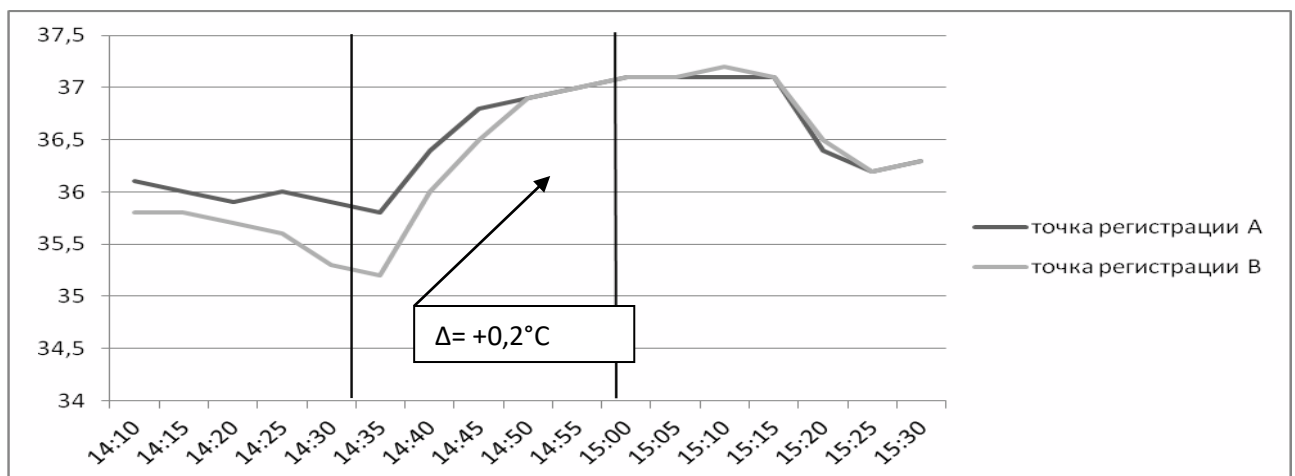


Рисунок 19. Температурные кривые с области коленного сустава у больного Х.  
*Больной Х., 59 лет, диагноз: ревматоидный артрит, серопозитивный, развернутая стадия, обострение с активностью 3 (DAS28-6,5), не эрозивный (рентген стадия II). АнтиМЦВ позитивный. ФН II*

Разнонаправленность температурного ответа на ГБО послужила критерием разделения респондентов в группе 1 на подгруппы 1 и 2, с первым и вторым типом реакции соответственно. Формальным критерием отнесения пациента к подгруппе 1.1 считали повышение температуры за время процедуры над

аффективным суставом на 0,2°C и более, к подгруппе 1.2 – отсутствие повышения температуры на 0,2°C и более. В результате разделения пациентов по указанному алгоритму, к подгруппе 1.1 отнесено 33 человека; к подгруппе 1.2 – 27 пациента. В каждой подгруппе проведен расчет характеристик температурных кривых в трех 30-минутных интервалах – до, во время и после сеанса ГБО (Таблица 16).

Таблица 16 – Характеристики температурных кривых до, во время и после сеанса ГБО у пациентов подгрупп 1.1 и 1.2 (ОТ, %)

Показатель/точка регистрации		Подгруппа 1.1 n = 33	Подгруппа 1.2 n = 27
Средняя температура до ГБО	A	98,0±2,6 <sup>1</sup>	99,5±2,2 <sup>1;2</sup>
	B	97,8±2,5 <sup>1</sup>	98,7±3,4 <sup>1</sup>
Средняя температура во время сеанса ГБО	A	99,5±2,0	97,7±2,2
	B	99,4±2,5	97,4±3,3
Средняя температура после ГБО	A	98,5±2,7	98,1±2,3
	B	98,8±2,2	98,2±3,6
Максимальная температура до ГБО	A	99,8±2,1 <sup>1</sup>	101,4±1,8 <sup>1;2</sup>
	B	99,4±2,3 <sup>1;2</sup>	100,3±2,8
Максимальная температура во время сеанса ГБО	A	100,5±2,1 <sup>2</sup>	99,2±2,1
	B	100,8±2,0	98,7±3,1 <sup>*</sup>
Максимальная температура после сеанса ГБО	A	99,6±3,7	99,4±2,1
	B	100,9±1,9	99,8±3,1
Минимальная температура до ГБО	A	96,0±3,5 <sup>1</sup>	97,9±2,6 <sup>1;2</sup>
	B	95,9±3,0 <sup>1</sup>	96,8±4,1 <sup>1</sup>
Минимальная температура во время ГБО	A	97,7±2,2	96,3±3,2
	B	97,1±3,0	95,8±3,8
Минимальная температура после ГБО	A	96,2±3,9	96,7±2,7
	B	96,5±3,1	96,4±3,9

Примечания:

<sup>1</sup> - достоверное (p<0,05) различие с температурой во время сеанса ГБО по t-тесту для связанных случаев;

<sup>2</sup> - достоверное (p<0,05) различие с температурой после проведения сеанса ГБО по t-тесту для связанных случаев;

\* - достоверное (p<0,05) различие между подгруппами по t-тесту для несвязанных случаев

Как видно из представленных в таблице данных, факт понижения температуры над областью пораженного сустава во время сеанса ГБО, с

последующим возвращением показателя к исходным значениям, оказался статистически подтвержденным для пациентов подгруппы 1.2. Соответственно, повышение температуры с последующим снижением до исходного уровня зарегистрировано в подгруппе 1.1. Разнонаправленность температурной реакции привела к достоверному различию максимальной температуры во время сеанса у пациентов сравниваемых подгрупп. Статистически значимых различий между аффектированным и симметричным ему суставом (А vs. В) установлено не было, что подтверждено соответствующим анализом абсолютной разности температур (Таблица17).

Таблица 17 – Абсолютная разность температур в точках регистрации А и В (°С)

		Подгруппа 1.1 n=33	Подгруппа 1.2 n=27
Средняя	до	0,2±0,8	0,1±1,2
	во время	0,1±0,6	-0,1±1,2
	после	0,1±0,5	-0,1±1,0
Максимальная	до	-0,4±1,0	-0,5±1,2
	во время	-0,3±0,8	-0,5±1,3
	после	-0,5±0,5	-0,6±0,9
Минимальная	до	-0,4±1,0	0,6±1,4
	во время	0,5±0,7	0,5±1,1
	после	0,7±0,7	0,6±1,3

Проведена оценка клинической активности РА по показателям ЧБС, ЧПС, ООАВ, ООЗБ, SDAI, CDAI и DAS 28, лабораторным показателям активности, а также признаков локального воспаления в суставах (выраженность отека, гиперемии и гипертермии) в динамике (Таблицы 18 – 20). Исходный фон показателей был сопоставим для пациентов во всех группах исследования.

Таблица 18 – Динамика показателей активности РА

Показатель		Группа 1		Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 30
		Подгруппа 1.1 n = 33	Подгруппа 1.2 n = 27		
ЧБС	Исходный фон	10,8±4,8	10,3±4,0	11,0±5,0	10,9±4,8
	5-й день	6,5±3,0 <sup>1</sup>	8,6±3,2*	8,7±3,6*	8,8±3,4*
	10-й день	5,2±2,5 <sup>1</sup>	6,1±2,0 <sup>1,*</sup>	8,1±2,9 <sup>1,*</sup>	8,0±2,7 <sup>1,*</sup>
ЧПС	Исходный фон	6,5±4,0	6,0±3,0	6,8±4,1	6,6±3,9
	5-й день	2,9±2,0 <sup>1</sup>	5,0±2,9*	4,9±3,1*	4,8±3,3*
	10-й день	1,5±1,3 <sup>1,*</sup>	2,5±1,7 <sup>1,*</sup>	4,1±2,7 <sup>1,*</sup>	4,3±2,2 <sup>1,*</sup>
ООАВ, см	Исходный фон	6,2±1,0	6,0±0,9	6,1±0,9	6,3±0,8
	5-й день	5,1±0,9 <sup>1</sup>	4,7±0,8*	5,8±0,9*	5,7±1,0*
	10-й день	4,1±0,9 <sup>1</sup>	5,6±0,8 <sup>1,*</sup>	5,1±0,7 <sup>1,*</sup>	5,0±0,9 <sup>1,*</sup>
ООЗБ, см	Исходный фон	7,0±1,1	6,8±1,0	6,9±1,0	7,1±1,2
	5-й день	5,7±1,0 <sup>1</sup>	5,6±0,8*	6,7±1,1*	6,5±1,2*
	10-й день	4,5±0,8 <sup>1</sup>	6,5±0,9 <sup>1,*</sup>	6,0±0,9 <sup>1,*</sup>	6,1±0,8 <sup>1,*</sup>
SDAI	Исходный фон	43,2±15,7	42,4±13,9	44,0±15,3	44,0±15,5
	10-й день	19,3±5,6 <sup>1,*</sup>	23,8±5,1 <sup>1,*</sup>	29,7±7,8 <sup>1,*</sup>	27,7±7,7 <sup>1,*</sup>
CDAI	Исходный фон	30,5±10,0	29,2±8,1	30,8±10,1	30,6±9,9
	5-й день	20,2±6,2 <sup>1</sup>	25,7±6,6*	26,1±7,7 <sup>1,*</sup>	25,1±7,4 <sup>1,*</sup>
	10-й день	15,3±4,7 <sup>1,*</sup>	18,9±4,3 <sup>1,*</sup>	23,4±6,3 <sup>1,*</sup>	23,2±6,0 <sup>1,*</sup>
DAS 28	Исходный фон	5,6±1,0	5,6±0,9	5,6±1,0	5,6±1,1
	10-й день	3,8±0,7	4,2±0,6 <sup>1,*</sup>	4,8±0,8 <sup>1,*</sup>	4,7±0,9 <sup>1,*</sup>

Примечания:

<sup>1</sup> - достоверное (p<0,05) различие с показателем в день проведения первого/единственного сеанса ГБО по t-тесту для несвязанных случаев;

\* - достоверное (p<0,05) различие с показателями в подгруппе 1.1 по t-тесту для несвязанных случаев

Таблица 19 – Динамика активности воспаления в аффектированном суставе, балл

Показатель		Группа 1 (n=60)		Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 30
		Подгруппа 1.1 n = 33	Подгруппа 1.2 n = 27		
Отек, балл	2-й день	4,5±0,5	4,6±0,5	4,4±0,5	4,5±0,6
	5-й день	2,6±0,5 <sup>1</sup>	4,5±0,5 *	4,2±0,6 *	4,3±0,7 *
	10-й день	1,2±0,9 <sup>1</sup>	2,7±0,5 * <sup>1</sup>	2,2±0,5 * <sup>1</sup>	2,4±0,6 * <sup>1</sup>
Гиперемия, балл	2-й день	1,6±0,5	1,6±0,5	1,6±0,5	1,6±0,5
	5-й день	0 <sup>1</sup>	1,3±0,5*	1,0±0,4*	1,2±0,3*
	10-й день	0 <sup>1</sup>	0 <sup>1</sup>	0 <sup>1</sup>	0 <sup>1</sup>
Гипертермия, балл	2-й день	2,8±0,4	2,8±0,4	2,8±0,4	2,8±0,4
	5-й день	0,8±0,4 <sup>1</sup>	2,5±0,5*	2,2±0,5*	2,3±0,4*
	10-й день	0,3±0,2 <sup>1</sup>	1,0±0,2* <sup>1</sup>	0,8±0,3* <sup>1</sup>	0,9±0,4* <sup>1</sup>
Общая сумма баллов	2-й день	8,9±0,9	9,0±0,9	8,8±0,9	8,9±0,8
	5-й день	3,7±0,8 <sup>1</sup>	8,3±1,0*	7,4±1,0*	7,8±0,9*
	10-й день	1,4±1,1 <sup>1</sup>	3,7±0,5* <sup>1</sup>	3,0±0,6* <sup>1</sup>	3,3±0,8* <sup>1</sup>

Примечания:

\* - достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между подгруппами по t-тесту для несвязанных случаев

<sup>1</sup> - достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с показателем в день проведения первого/единственного сеанса ГБО по t-тесту для несвязанных случаев;

Таблица 20 – Динамика уровня СРБ у больных РА

Показатель		Группа 1		Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 30
		Подгруппа 1.2 n = 33	Подгруппа 1.1 n = 27		
СРБ, мг/л	2-й день	13,8±7,0	13,2±6,7	13,3±6,5	13,7±7,2
	10-й день	4,1±1,2 <sup>1</sup>	4,9±1,1* <sup>1</sup>	6,3±1,8* <sup>1</sup>	6,5±1,4* <sup>1</sup>
СОЭ, мм/ч	2-й день	25,8±14,4	26,0±15,5	24,2±14,4	25,1±15,0
	10-й день	9,8±3,9 <sup>1</sup>	11,8±3,9* <sup>1</sup>	14,3±4,7* <sup>1</sup>	16,0±7,3 <sup>1</sup>

Примечания:

\*- достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с показателями в подгруппе 1.1 по t-тесту для несвязанных случаев

<sup>1</sup> - достоверное ( $p < 0,05$ ) различие с показателем в день проведения первого/единственного сеанса ГБО по t-тесту для несвязанных случаев;

Динамический и межгрупповой анализ выявил, что уже на 5-й день от начала ГБО - терапии пациенты в подгруппе 1.1 отмечали выраженное улучшение своего самочувствия (снижение активности по показателю «Общая Оценка Активности Заболевания Больным» на 18,6% от исходного значения, в то время как у пациентов в подгруппе 1.2 значение уменьшилось на 17,5% («подгруппа 1.1» vs. «подгруппа 1.2»,  $p < 0,05$ ), в группе 2 и 3 на 2,9% и 8,5% соответственно, что подтверждено снижением активности РА, по мнению врача («Общая Оценка Состояния Здоровья Врачом» снизилась на 21,7% от исходного значения, в то время как у пациентов в подгруппе 1.2 значение уменьшилось на 17,6% («подгруппа 1.1» vs. «подгруппа 1.2»,  $p < 0,05$ ), в группе 2 и 3 на 4,9% и 9,5% соответственно), уменьшением числа припухших и болезненных суставов (ЧБС снизилось на 39,8%, а в подгруппе 1.2 на 16,5 % («подгруппа 1.1» vs. «подгруппа 1.2»,  $p < 0,05$ ), в группе 2 и 3 на 20,9% и 19,3%; ЧПС уменьшилось на 55,3%, в подгруппе 1.2 на 16,7% («подгруппа 1.1» vs. «подгруппа 1.2»,  $p < 0,05$ ), в группах 2 и 3 на 27,9% и 27,3%).

Более высокие результаты комплексной терапии РА с курсом ГБО подтверждены значимым уменьшением показателей клинической и лабораторной активности на 10-й день терапии. ЧБС уменьшилось на 51,9% в подгруппе 1.1, на 40,8% в подгруппе 1.2, на 26,4% в группе 2 и на 26,6% в группе 3. ЧПС уменьшилось на 76,9% в подгруппе 1.1, на 58,3% в подгруппе 1.2, на 39,7% в группе 2 и на 34,8% в группе 3. Зарегистрировано уменьшение показателя ООАВ в подгруппе 1.1 на 33,9%, в подгруппе 1.2 на 6,8%, в группе 2 на 16,4% и в группе 3 на 20,6%; показателя ООЗБ в подгруппе 1.1 на 35,7%, в подгруппе 1.2 на 4,4%, в группе 2 на 13,0% и в группе 3 на 14,1% («подгруппа 1.1» vs. «подгруппа 1.2»).

Благоприятное воздействие ГБО на результат комплексной терапии РА подтвержден снижением лабораторных показателей активности в группах сравнения (СОЭ и СРБ уменьшились в среднем на 16 мм/ч и 9,7 мг/л в подгруппе 1.1, на 14,2 мм/ч и 8,3 мг/л в подгруппе 1.2, на 9,9 мм/ч и 7 мг/л в группе 2, на 11,3 мм/ч и 6,6 мг/л в группе 3) и индексов активности РА (DAS28, SDAI и CDAI снизились в подгруппе 1.1 на 36,8%, 90,2% и 48,9%, в подгруппе 1.2 на 27,3%,



48,1% и 40,3%, в группе 2 на 14,3%, 32,5% и 24,0%, в группе 3 на 16,1%, 37,0% и 24,2%).

Сравнительный анализ динамики показателей локального воспаления в суставе также показал положительное влияние курса ГБО на результаты стационарного лечения (отек уменьшился в среднем на 3,3 балла в подгруппе 1.1, на 1,9 баллов в подгруппе 1.2, а в группах 2 и 3 на 2,2 и 2,1 балла, гипертермия уменьшилась на 2,5 и 1,8 баллов в подгруппах 1.1 и 1.2, в то время как в группах 2 и 3 на 2 и 1,9 балла, соответственно, общая сумма баллов уменьшилась на 7,5 и 5,3 балла у пациентов, прошедших курс ГБО и на 5,8 и 5,6 баллов у пациентов, пролеченных по стандартной схеме терапии, и пациентов, прошедших дополнительно один сеанс ГБО («показатели активности РА у пациентов в подгруппах 1.1 и 1.2» vs. «показатели активности РА у пациентов в группах 2 и 3»,  $p < 0,05$ ).

Установлено, что темпы снижения активности РА по всем изучаемым показателям были выше в подгруппе пациентов с повышением температуры над суставом во время первого сеанса ГБО на  $0,2^{\circ}\text{C}$  и более, чем у пациентов с другой температурной реакцией во время процедуры («показатели активности в подгруппе 1.1» vs. «показатели активности в подгруппе 1.2»,  $p < 0,05$ ).

В ходе исследования не выявлено зависимости температурной реакции во время первого сеанса ГБО и исходных показателей активности РА («динамика температуры» vs. «ЧБС»,  $r = 0,17$ ; «динамика температуры» vs. «ЧПС»,  $r = 0,03$ ; «динамика температуры» vs. «ООАВ»,  $r = 0,16$ ; «динамика температуры» vs. «ООЗБ»,  $r = 0,27$ ; «динамика температуры» vs. «СОЭ»,  $r = 0,17$ ; «динамика температуры» vs. «СРБ»,  $r = 0,34$ ; «динамика температуры» vs. «DAS28»,  $r = 0,23$ ; «динамика температуры» vs. «СДАI»,  $r = 0,22$ ; «динамика температуры» vs. «SDAI»,  $r = 0,28$ ), варианта РА («динамика температуры» vs. серопозитивный/серонегативный вариант»,  $r = 0,2$ ), стадии заболевания («динамика температуры» vs. «стадия заболевания»,  $r = 0,38$ ), степени активности («динамика температуры» vs. «степень активности»,  $r = 0,31$ ), рентгенологической стадии заболевания («динамика температуры» vs. «рентгенологическая стадия»,  $r$

= 0,27), продолжительности заболевания («динамика температуры» vs. «длительность РА»,  $r = 0,34$ ), приема преднизолона («динамика температуры» vs. «прием преднизолона»,  $r = 0,10$ ), дозы базисной терапии («динамика температуры» vs. «доза метотрексата/лефлуномида»,  $r = 0,38$ ), локального воспаления в суставе («динамика температуры» vs. «отек»,  $r = 0,24$ , «динамика температуры» vs. «гиперемия»,  $r = 0,19$ , «динамика температуры» vs. «гипертермия»,  $r = 0,22$ ) и уровня гемоглобина крови («динамика температуры» vs. «уровень гемоглобина крови»,  $r = 0,27$ ).

Что же касается анемии, то у 22 из 33 пациентов с зарегистрированным повышением локальной температуры во время процедуры на  $0,2^{\circ}\text{C}$  и более и у 9 из 27 пациентов без повышения локальной температуры во время процедуры на  $0,2^{\circ}\text{C}$  и более была диагностирована анемия легкой степени (коэффициент корреляции 0,27). Но все же, среди пациентов с 1 типом температурной реакции чаще встречались пациенты с сопутствующей анемией (66,7% пациентов в подгруппе 1.1 и 37,5% пациентов в подгруппе 1.2).

Проведена оценка показателей общего анализа крови в исследуемых группах на 2-й и 10-й день госпитализации («показатель крови на 2-й день госпитализации» vs. «показатель крови на 10-й день госпитализации»; «подгруппа 1» vs. «подгруппа 2»; «подгруппа 1» vs. «группа 2»; «группа 2» vs. «подгруппа 2»; t-тест для несвязанных случаев), а также проанализировали, как изменились показатели периферической крови за время стационарного лечения (разница показателей на 2-й и 10-й день госпитализации) (Таблицы 21 – 22; Рисунки 20 – 23). В ходе межгруппового статистического анализа выявлено, что на 2-й и на 10-й день стационарного лечения в подгруппе 1.1 зарегистрированы более низкие показатели гемоглобина, чем в подгруппе 1.2 и группах 2 и 3. Статистически значимых изменений показателей периферической крови за время стационарного лечения зарегистрировано не было.

Проведена оценка биохимических показателей крови (креатенин, холестерин, АСТ, АЛТ), а также уровня РФ и антиМЦВ в группах сравнения на 2-й день стационарного лечения и уровня АСТ и АЛТ на 10-й день госпитализации

(«подгруппа 1» vs. «подгруппа 2»; «подгруппа 1» vs. «группа 2»; «подгруппа 1» vs. «группа 3»; «группа 2» vs. «подгруппа 2»; «группа 3» vs. «подгруппа 2»; «группа 2» vs. «группа 3»; t-тест для несвязанных случаев). Статистически значимых межгрупповых различий не установлено (Таблицы 23 и 24).

Таблица 21 – Показатели общего анализа крови на 2-й день стационарного лечения

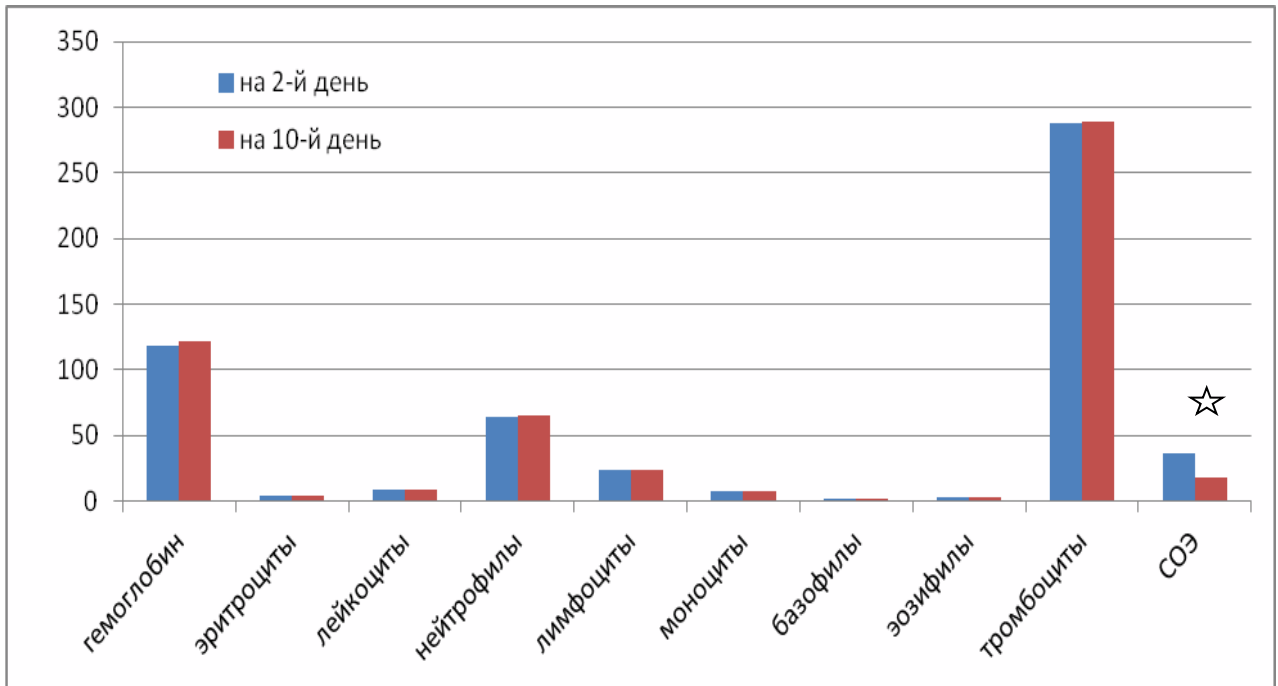
	Группа 1		Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 30
	Подгруппа 1 n = 33	Подгруппа 2 n = 27		
Гемоглобин, г/л	127,9±12,2*	118,1±11,4	124,2±10,5*	121,5±11,3*
Эритроциты, * 10 <sup>12</sup> /л	4,6±0,5	4,3±0,4	4,4±0,5	4,4±0,6
Лейкоциты, * 10 <sup>9</sup> /л	9,9±1,9	8,1±2,8	9,0±2,7	9,1±2,3
Нейтрофилы, * 10 <sup>9</sup> /л	65,7±5,4	64,4±9,9	64,2±8,8	64,5±9,0
Лимфоциты, * 10 <sup>9</sup> /л	19,9±1,9	24,1±8,0	24,5±7,6	23,7±7,9
Моноциты, * 10 <sup>9</sup> /л	8,5±2,3	7,8±3,1	8,0±2,9	8,3±2,6
Базофилы, * 10 <sup>9</sup> /л	0,4±0,4	0,2±0,2	0,3±0,3	0,2±0,4
Эозинофилы, * 10 <sup>9</sup> /л	2,8±1,9	3,0±2,1	2,9±1,9	3,3±1,8
Тромбоциты, * 10 <sup>9</sup> /л	261,5±58,6	288,3±83,1	271,9±71,2	281,5±68,4

Примечание: \*- достоверное (p<0,05) различие с показателями в подгруппе 2 по t-тесту для несвязанных случаев

Таблица 22 – Показатели общего анализа крови на 10-й день госпитализации

	Группа 1		Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 30
	Подгруппа 1 n = 33	Подгруппа 2 n = 27		
Гемоглобин, г/л	129,2±9,5*	122,2±10,3	126,4±9,3	122,3±9,7
Эритроциты, * 10 <sup>12</sup> /л	4,6±0,3	4,4±0,4	4,5±0,4	4,6±0,8
Лейкоциты, * 10 <sup>9</sup> /л	8,9±1,7	8,4±2,3	8,8±2,1	8,8±1,8
Нейтрофилы, * 10 <sup>9</sup> /л	63,2±10,1	65,3±10,3	63,4±10,1	63,5±9,9
Лимфоциты, * 10 <sup>9</sup> /л	18,9±1,7	23,6±7,0	25,4±9,0	24,8±8,3
Моноциты, * 10 <sup>9</sup> /л	8,0±2,2	7,9±3,0	7,8±2,6	8,2±2,9
Базофилы, * 10 <sup>9</sup> /л	0,5±0,8	0,2±0,2	0,3±0,4	0,2±0,6
Эозинофилы, * 10 <sup>9</sup> /л	3,7±4,5	2,3±2,1	2,9±3,5	3,2±2,2
Тромбоциты, * 10 <sup>9</sup> /л	256,7±62,6	288,8±73,2	275,9±70,4	283,6±69,1

Примечание: \*- достоверное (p<0,05) различие с показателями в подгруппе 2 по t-тесту для несвязанных случаев



Примечание:

☆ - достоверное ( $p < 0,05$ ) различие между показателями крови на 2-й и 10-й день стационарного лечения по t-тесту для несвязанных случаев

Рисунок 20. Динамика показателей общего анализа крови в подгруппе 1.1 за время пребывания в стационаре

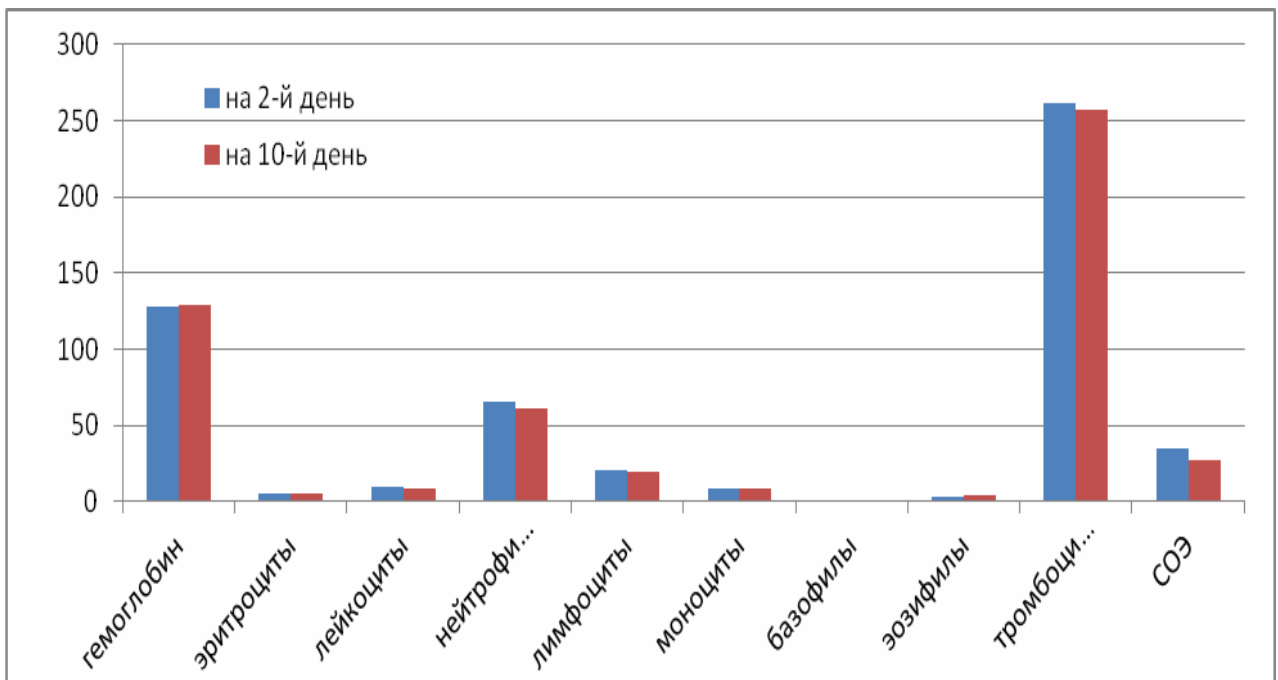


Рисунок 21. Динамика показателей общего анализа крови в подгруппе 1.2 за время пребывания в стационаре

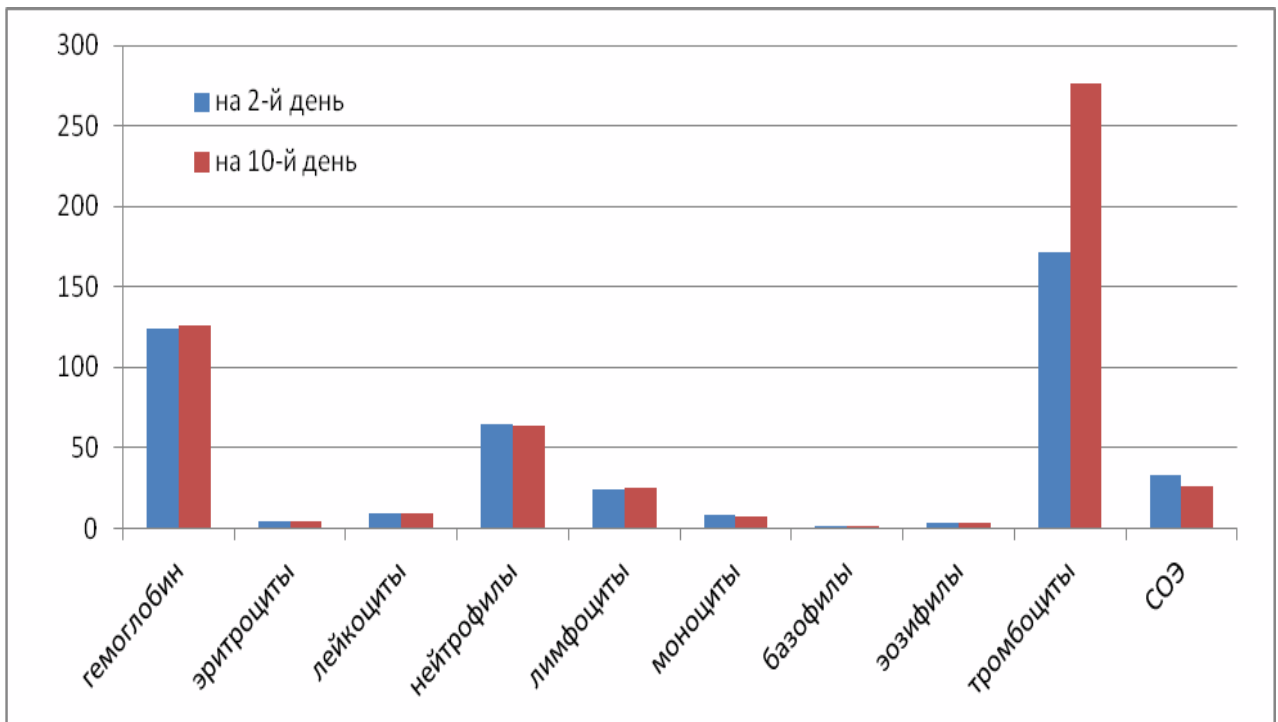


Рисунок 22. Динамика показателей общего анализа крови в группе 2 за время пребывания в стационаре

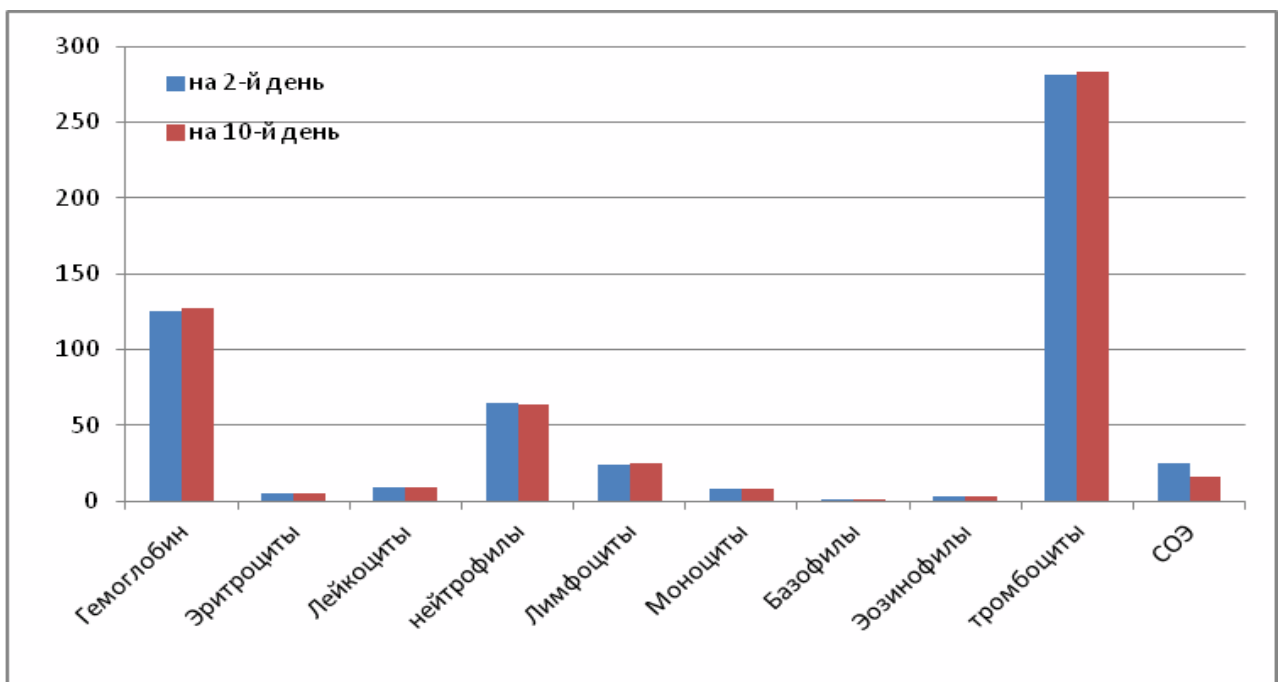


Рисунок 23. Динамика показателей общего анализа крови в группе 3 за время пребывания в стационаре

Таблица 23 – Результаты биохимического анализа крови на 2-й день стационарного лечения

	Группа 1		Группа 2 n = 30	Группа 3 n = 30
	Подгруппа 1 n = 33	Подгруппа 2 n = 27		
Креатенин, мкмоль/л	84,0±9,7	89,4±15,8	88,2±13,8	90,1±14,6
Холестерин, ммоль/л	5,0±0,9	4,8±1,0	5,0±1,0	5,1±0,7
РФ, МЕ/мл	1035,0±1188,2	1132,1±1008,2	1034±1104,0	1198,0±1176,5
Анти МЦВ, ед/мл	639,8±1121,1	949,1±1151,3	733,9±1114,2	798,6±1172,4

Таблица 24 – Уровень АЛТ и АСТ на 2-й и 10-й день стационарного лечения

		АСТ, ед/л	АЛТ, ед/л
Подгруппа 1	Исходный фон	25,0±13,7	25,7±17,9
	10-й день	29,5±14,3	27,1±18,8
Подгруппа 2	Исходный фон	26,7±30,8	27,2±28,4
	10-й день	27,0±17,3	28,9±23,0
Группа 2	Исходный фон	21,6±24,2	22,0±22,9
	10-й день	23,5±13,9	25,7±19,6
Группа 3	2-й день	23,9±27,5	26,7±17,7
	10-й день	25,6±17,7	28,9±19,8

Таким образом, в ходе настоящего исследования установлено, что единственный сеанс ГБО не оказывал существенного влияния на суточные характеристики температурных кривых, полученных при помощи метода ТСТ с областей, вовлеченных в патологический процесс суставов, у пациентов, страдающих РА. Анализ 30-минутных временных интервалов (до сеанса ГБО, во время сеанса и после его окончания) выявил значительное изменение локальной температуры (понижение или повышение температуры более чем на 0,2°C) у абсолютного большинства пациентов. Эти изменения локальной температуры достаточно быстро нивелируются, с возвращением к исходным значениям у 95,5% больных в течение 30-60 минут. Интересным фактом является взаимосвязь

локальной температурной реакции сустава на ГБО во время первого сеанса с клиническим эффектом лечения, оценку которого проводили с помощью валидизированных тестов [9; 99]. Оказалось, что у пациентов со снижением температуры над суставом во время первого сеанса ГБО результативность курсового стационарного лечения была достоверно ниже, чем у пациентов с повышением температуры во время сеанса и была сопоставима с эффективностью терапии у пациентов, получивших единственный сеанс ГБО.

При сравнительном исследовании лабораторных показателей было отмечено, что у пациентов с наиболее высокими результатами стационарного лечения на момент включения зарегистрирован уровень гемоглобина ниже, чем у пациентов других групп, что еще раз подтверждает о более высокой эффективности курса ГБО у пациентов, страдающих ревматоидным артритом в сочетании с анемией хронического воспаления.

Проиллюстрируем полученные данные клиническими примерами:

*Клинический пример №5.* Больной Р.48 лет находился на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ УОКБ с 25.07.2012 года по 08.08.2012 с диагнозом Ревматоидный артрит, серопозитивный ранняя стадия, активность 2 (DAS28 = 5,7), эрозивный (рентген стадия I), антиМЦВ позитивный, функциональный класс II

Жалобы при поступлении на боли, припухлость, ограничение движений и скованность в суставах кистей, лучезапястном суставе, непостоянные боли в коленных и голеностопных суставах.

Боли в суставах беспокоят с 2009 года (дебют с поражения опорных суставов), с ноября 2011 года появились боли в суставах кистей. С 2012 годы при обращении к ревматологу выставлен диагноз РА.

Рос и развивался нормально. Перенесенные заболевания – артериальная гипертензия. Наследственность по ревматологическим заболеваниям не отягощена. Аллергический анамнез без особенностей.

При осмотре общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Кожные

покровы и видимые слизистые оболочки чистые, физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная система: лучезапястный сустав болезненный и опухший с обеих сторон; второй и третий ПФС, третий и четвертый ПМФС с обеих сторон болезненные и припухшие; болезненные второй, третий, четвертый и пятый ПлФС с обеих сторон; болезненный и опухший голеностопный сустав справа; болезненные коленные суставы с обеих сторон. При аускультации в легких по всем полям дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 16 в минуту. Границы сердца не увеличены. Тоны сердца ясные, ритм сердца не нарушен. Артериальное давление на правой руке 145 / 90 мм. рт. ст., частота сердечных сокращений 72 в минуту. Пульс симметричный, удовлетворительных качеств. Язык чистый, влажный. Живот пальпаторно во всех отделах мягкий безболезненный. Стул и мочеиспускание без особенностей.

Лабораторные показатели в динамике: Общий анализ крови: гемоглобин 136 – 140 г/л, лейкоциты  $5,9 - 7,5 \cdot 10^9$  /л, нейтрофилы 36,4 – 62,7 %, лимфоциты 53,2 – 30,5 %, моноциты 7,9 – 5,2 %, эозинофилы 2,5 - 1,5 %, базофилы 0,0 – 0,1 %, тромбоциты  $210 - 231 \cdot 10^9$  /л, СОЭ 10 - 8 мм/ч. Общий анализ мочи – удельный вес – 1010 – 1018, цвет соломенно-желтый, рН = 5,5, белок 0,04 – 0,02 г/л, эпителий 0 – 1 – 2 в поле зрения, лейкоциты 1 – 2 в поле зрения. Биохимический анализ крови: общий белок 75,8 г/л; АСТ 16,4 – 18,0 ед/л; АЛТ 38 – 29,7 ед/л; креатенин 96 мкмоль/л; мочевины 7,2 ммоль/л. Исследование крови на АнтиМЦВ 350 ед/мл. Исследование крови на РФ 256 МЕ/мл.

Инструментальное обследование: рентгенография кистей и стоп - РА II стадии; ЭКГ - ритм синусовый, нормосистолия, срединное положение электрической оси; данные ТСТ представлены на рисунке 24.

Проведено лечение: метотрексат 10 мг в неделю, фолиевая кислота по 1 таблетке 3 раза в день, фамотидин 20 мг на ночь, диклофенак 3,0 в/м, лечебная физкультура, 5 сеансов ГБО.

Динамика активности РА и локального воспаления в области голеностопного сустава: показатели активности локального воспаления в суставе



(общая сумма баллов) 1 день – 8 баллов, 5 день – 7 баллов, 10 день – 4 балла.  
 Активность ревматоидного артрита: ООАВ: 1 день – 7 см, 5 день- 6 см, 10 день – 5,5 см; ООЗБ: 1 день – 7 см, 5 день- 6 см, 10 день – 5 см.

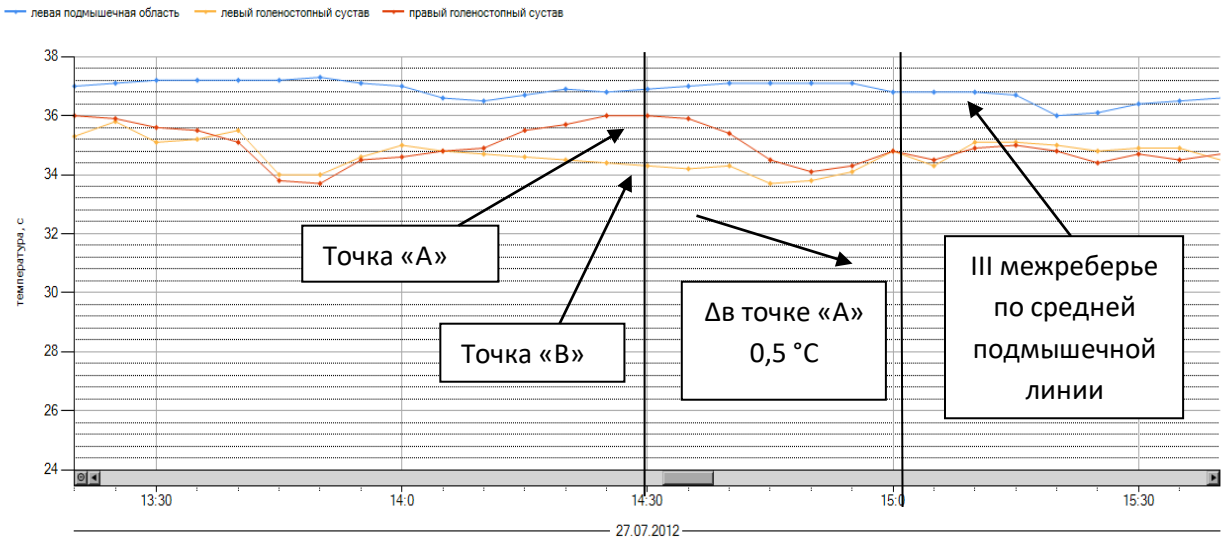


Рисунок 24. Температурные кривые, зарегистрированные с кожного покрова у больного Р

*Клинический пример №6.* Больной Г. .54 года находился на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ УОКБ с 20.11.2012 по 04.12.2012 с диагнозом Ревматоидный артрит, серопозитивный полиартрит, развернутая стадия, эрозивный по УЗИ, рентген стадия II, активность III (DAS28 = 7,3) функциональный класс II.

Жалобы при поступлении на боли в мелких суставах кистей и стоп, утреннюю скованность в течение 1,5 часов, похудание.

Болен в течение 2-х лет. Дебют с мелких суставов стоп, кистей, голеностопных суставов. За медицинской помощью не обращался, самостоятельно принимал диклофенак и местно мази диклоран плюс. Ухудшение состояния в течение 2-х месяцев в виде усиления болей, появления скованности. Лечился по месту жительства без эффекта.

Рос и развивался нормально. Перенесенные заболевания – катаракта правого глаза. Наследственность по ревматологическим заболеваниям отягощена (у матери суставной синдром). Аллергический анамнез без особенностей.

При осмотре общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Нормостенического телосложения, повышенного питания. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная система: Лучезапястный сустав болезненный и опухший больше слева; третий и четвертый ПФС, третий и четвертый ПМФС с обеих сторон болезненные и припухшие; болезненные первый, второй, третий и четвертый ПлФС с обеих сторон; При аускультации в легких по всем полям выслушивается везикулярное дыхание, хрип нет. Частота дыхательных движений 16 в минуту. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Артериальное давление на правой руке 120 / 70 мм. рт. ст., частота сердечных сокращений 70 в минуту. Пульс симметричный, удовлетворительных качеств. Язык чистый, влажный. Живот пальпаторно мягкий безболезненный во всех отделах. Стул и мочеиспускание без особенностей.

Лабораторные показатели в динамике: общий анализ крови: гемоглобин 130 – 135 г/л, лейкоциты  $6,5 - 8,41 \cdot 10^9$  /л, нейтрофилы 48,2 – 64,4%, лимфоциты 36,2 – 28,7 %, моноциты 9,8 – 5,1 %, эозинофилы 5,4 – 1,7 %, базофилы 0,4 – 0,1 %, тромбоциты  $270 - 231 \cdot 10^9$  /л, СОЭ 30 – 11 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес – 1022 – 1018, цвет соломенно-желтый, рН = 5,7, белок 0,03 – 0,09 г/л, эпителий 0 – 1 в поле зрения, лейкоциты 3-4 в поле зрения. Биохимические показатели крови: общий белок 75,8 г/л, АСТ 16,4 – 31,1 ед/л, АЛТ 38 – 41,1 ед/л, креатенин 101 мкмоль/л, мочевины 7,2 ммоль/л. Исследование крови на антиМЦВ 4615,0 Ед/мл. Исследование крови на РФ 4096 МЕ/мл.

Данные инструментального обследования: рентгенография стоп - РА II стадии; ЭКГ ритм синусовый, нормосистолия, срединное положение электрической оси; данные ТСТ представлены на рисунке 25.

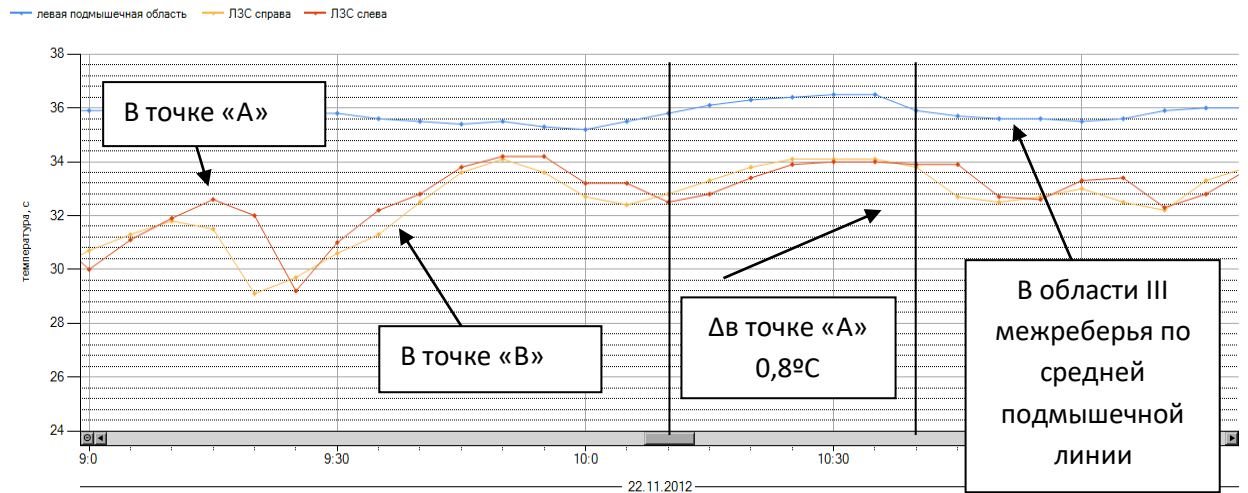


Рисунок 25. Температурные кривые, зарегистрированные с кожного покрова у больного Г.

Проведено лечение: метотрексат 15 мг в неделю, фолиевая кислота по 1 таблетке 3 раза в день, омес 20 мг на ночь, диклофенак 3,0 в/м, преднизолон 7,5 мг, лечебная физкультура, 5 сеансов ГБО.

Динамика активности РА и локального воспаления в области лучезапястного сустава: показатели активности локального воспаления в суставе (общая сумма баллов) 1 день – 9 баллов, 5 день – 5 баллов, 10 день – 2 балла. Активность ревматоидного артрита: ООАВ: 1 день – 6,5 см, 5 день – 5 см, 10 день – 4 см; ООЗБ: 1 день – 6 см, 5 день – 4 см, 10 день – 3,5 см.

*Клинический пример №7.* Больной З. 63 года находился на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ УОКБ с 17.07.2013 по 31.07.2013 с диагнозом Ревматоидный артрит, серонегативный полиартрит, развернутая стадия, эрозивный, рентген стадия II, активность III (DAS28 = 7,8) функциональный класс II.

Жалобы при поступлении на боли в мелких суставах стоп, боли в правом голеностопном суставе.

Болен в течение 7-ти лет. Дебют с мелких суставов стоп и кистей, около двух лет беспокоят боли в правом голеностопном суставе, периодически возникает боль в левом голеностопном суставе. Диагноз РА выставлен в 2006 г.

принимает НПВП, метотрексат 10 мг в неделю по вторникам, препараты фолиевой кислоты. Ухудшение состояния в течение 3-х месяцев в виде усиления болей, увеличение потребности в НПВП. Госпитализирован для обследования и коррекции терапии.

Рос и развивался нормально. Перенесенные заболевания – Артериальная гипертензия (принимает эналаприл 10 мг 2 раза в день), хронический простатит. Наследственность по ревматологическим заболеваниям отягощена (у бабушки болели суставы, у сестры РА). Аллергический анамнез: пентоксифиллин – отек Квинке.

При осмотре общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Нормостенического телосложения, избыточного питания. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная система: лучезапястные суставы болезненные и припухшие; второй, третий и четвертый ПФС, второй, третий и четвертый ПМФС с обеих сторон болезненные и припухшие; болезненные первый, второй, третий и четвертый ПлФС с обеих сторон; голеностопный сустав справа припухший и болезненный. При аускультации в легких по всем полям выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхательных движений 17 в минуту. Границы сердца расширены влево. Тоны сердца приглушены, ритм не нарушен. Артериальное давление на правой руке 140 / 90 мм рт ст, частота сердечных сокращений 68 в минуту. Пульс симметричный, удовлетворительных качеств. Язык чистый, влажный. Живот пальпаторно во всех отделах мягкий безболезненный. Стул и мочеиспускание без особенностей.

Лабораторные показатели в динамике: общий анализ крови: гемоглобин 106 – 118 г/л, лейкоциты  $7,4 - 6,5 \cdot 10^9$  /л, нейтрофилы 47,3 – 55,6 %, лимфоциты 33,8 – 30,5 %, тромбоциты  $290 - 280 \cdot 10^9$  /л, СОЭ 39 – 19 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес – 1025 – 1020, цвет соломенно-желтый, рН = 6,5, белок 0,05 – 0,03 г/л, эпителий 0 – 1 в поле зрения, лейкоциты 3 – 4 в поле зрения. Биохимические показатели крови: общий белок 70,3 г/л, АСТ 20,7 – 29,1 ед/л; АЛТ 27,2 – 32,5

ед/л; креатенин 111 мкмоль/л, мочеви́на 7,4 ммоль/л. Исследование крови на антиМЦВ 3213,0 Ед/мл. Исследование крови на РФ 1015 МЕ/мл.

Данные инструментального обследования: рентгенография стоп - РА III стадии; ЭКГ ритм синусовый, нормосистолия, срединное положение электрической оси, гипертрофия левого желудочка; нарушение реполяризации по нижней-боковой стенке левого желудочка; данные ТСТ представлены на рисунке 26.

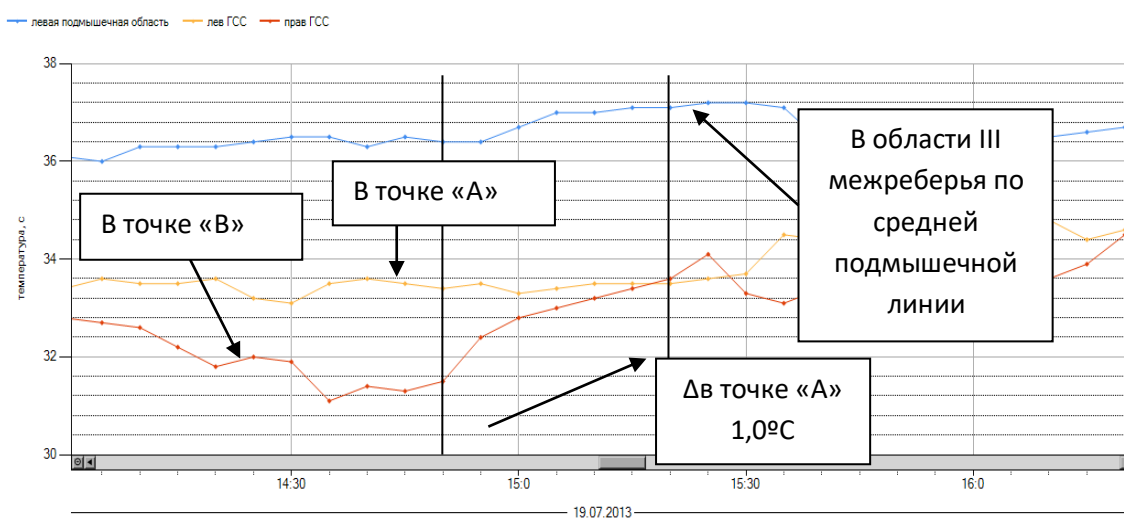


Рисунок 26. Температурные кривые, зарегистрированные с кожных покровов у больного З.

Проведено лечение: метотрексат 15 мг в неделю, фолиевая кислота по 1 таблетке 3 раза в день, омез 20 мг на ночь, кеторол 1,0 в/м, эналаприл 10 мг 2 раза в день, лечебная физкультура, массаж, ГБО 5 сеансов.

Динамика активности РА и локального воспаления в области голеностопного сустава: показатели активности локального воспаления в суставе (общая сумма баллов) 1 день – 8 баллов, 5 день – 3 баллов, 10 день – 2 балла. Активность ревматоидного артрита: ООАВ: 1 день – 7,5 см, 5 день – 5,5 см, 10 день – 3 см; ООЗБ: 1 день – 7,5 см, 5 день – 5 см, 10 день – 3 см.

*Клинический пример №8.* Больной Ф.50 лет находился на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ УОКБ с 22.07.2013 по 04.08.2013 с

диагнозом Ревматоидный артрит, серопозитивный полиартрит, развернутая стадия, эрозивный, рентген стадия III, активность III (DAIS28 = 6,7) функциональный класс II.

Жалобы при поступлении на утреннюю скованность в кистях до 1,5-2 часов, боли в правом коленном суставе.

Считает себя больным около 5 лет, когда начали беспокоить отеки и боли в суставах кистей, самостоятельно принимал НПВП по потребности. Впервые обратился к ревматологам ГУЗ УОКБ в 2010 году, диагностирован РА, назначен метотрексат в дозе 10 мг и преднизолон 1 таб. Самостоятельно прекратил лечение через 6 месяцев, в связи с улучшением самочувствия. Периодически принимает нимесулид и найз гель. Ухудшение состояния в течение года в виде усиления болей и скованности. Госпитализирован с целью обследования и коррекции терапии.

Рос и развивался нормально. Перенесенные заболевания – хронический бронхит, остеохондроз позвоночника, периодически повышение артериального давления. Наследственность по ревматологическим заболеваниям не отягощена. Аллергический анамнез без особенностей.

При осмотре общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Нормостенического телосложения, умеренного питания. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, физиологической окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Костно-суставная система: второй, третий, четвертый, пятый ПФС, второй, третий, четвертый, пятый ПМФС с обеих сторон болезненные и припухшие; болезненные лучезапястные суставы с обеих сторон; болезненность и припухлость в области коленного сустава справа. При аускультации в легких выслушивается везикулярное дыхание по всем полям, хрипов нет. Частота дыхания 15 в минуту. Границы сердца не расширены. Тоны сердца приглушены, ритм не нарушен. Артериальное давление на правой руке 130 / 85 мм рт ст, частота сердечных сокращений 76 в минуту. Пульс симметричный, удовлетворительных качеств. Язык чистый, влажный. Живот пальпаторно мягкий безболезненный во всех отделах. Стул и мочеиспускание без особенностей.

Лабораторные показатели в динамике: общий анализ крови: гемоглобин 110 – 113 г/л, лейкоциты  $6,8 - 6,4 \cdot 10^9$  /л, нейтрофилы 48,2 – 46,7 %, тромбоциты  $240 - 239 \cdot 10^9$  /л, СОЭ 35 – 17 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес – 1020 – 1020, цвет соломенно-желтый, рН = 5,5, белок 0 г/л, эпителий 2 – 3 в поле зрения, лейкоциты 3 – 5 в поле зрения. Биохимические показатели крови: общий белок 70,2 г/л; АСТ 20,5 – 31,6 ед/л, АЛТ 25,3 – 33,6 ед/л, креатенин 98 мкмоль/л, мочевина 5,2 ммоль/л. Исследование крови на антиМЦВ 1035,3 Ед/мл. Исследование крови на РФ 798 МЕ/мл.

Данные инструментального обследования: рентгенография стоп - РА III стадии; ЭКГ ритм синусовый, нормосистолия, срединное положение электрической оси; данные ТСТ представлены на рисунке 27.

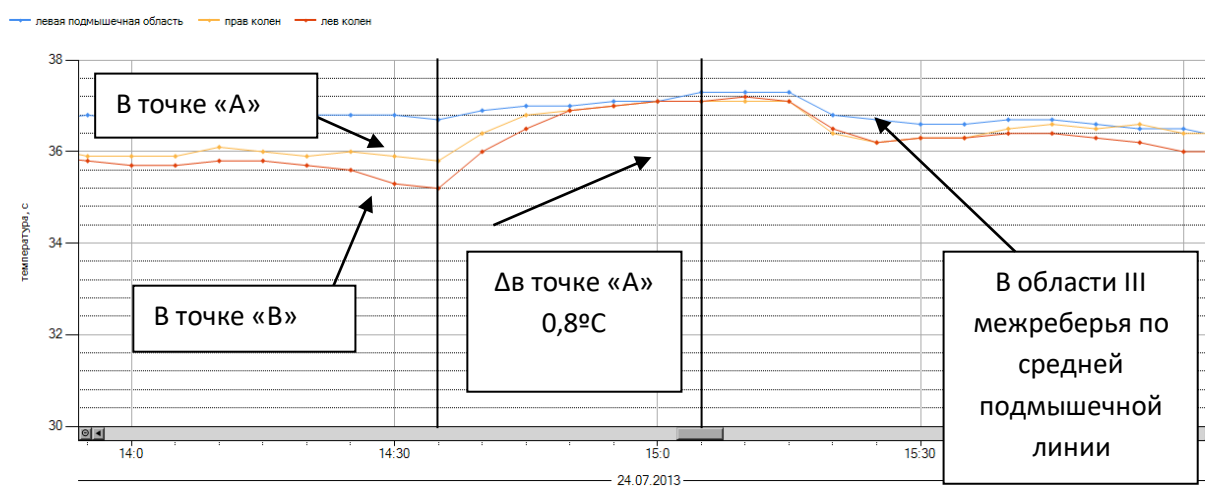


Рисунок 27. Температурные кривые, зарегистрированные с кожных покровов у больного Ф.

Проведено лечение: метотрексат 10 мг в неделю, фолиевая кислота по 1 таблетке 3 раза в день, омес 20 мг на ночь, аэртал, преднизолон 7,5 мг, лечебная физкультура, ГБО 1 сеанс.

Динамика активности РА и локального воспаления в области коленного сустава: показатели активности локального воспаления в суставе (общая сумма баллов) 1 день – 8 баллов, 5 день – 6 баллов, 10 день – 4 балла. Активность

ревматоидного артрита: ООАВ: 1 день – 7,5 см, 5 день – 6 см, 10 день – 5 см; ООЗБ: 1 день – 7,5 см, 5 день – 5,5 см, 10 день – 4,5 см

В связи с внедрением в современную схему терапии ГИБП особый интерес представляет вопрос изучения эффективности курса ГБО у пациентов получающих препараты данной группы. Для оценки влияния ГИБП на эффективность курса ГБО проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов, получавших препараты данной группы, и пациентов прошедших курс лечения без ГИБП. В группе пациентов прошедших курс ГБО из 5 сеансов были выделены 2 подгруппы: подгруппа С (9 пациентов получавших ГИБП) и подгруппа D (9 больных в схеме лечения которых не использовали ГИБП), и сформирована группа E из пациентов прошедших единственный сеанс ГБО и получавших ГИБП (4 пациента). Проведен динамический и межгрупповой статистический анализ показателей активности РА среди пациентов вышеописанных групп, по результатам которого, установлено, что включение курса ГБО благоприятно сказывается на результатах комплексной терапии РА, в подгруппах С и D различий в результативности стационарного лечения не выявлено (Таблица 25). Так как численность выборки недостаточна, то полученные данные нельзя считать достоверными.

Из выше сказанного следует, что у пациентов, страдающих РА, на фоне проведения первого сеанса ГБО наблюдается понижение либо повышение локальной температуры в области пораженного и симметричного ему суставов на 0,2°C и более с последующим возвращением к исходным значениям в течение 30-60 минут после завершения процедуры. При этом повышение кожной температуры в области пораженного крупного сустава во время сеанса ГБО коррелирует с более высокой эффективностью курсового лечения, по сравнению с другими типами температурной реакции. Эффективность курса ГБО у пациентов со снижением температуры во время проведения первой процедуры сопоставима с эффективностью терапии у лиц, прошедших единственный сеанс ГБО и получивших стандартную терапию.



Таблица 25 – Динамика показателей активности РА

Показатель		Подгруппа С n = 9	Подгруппа D n = 9	Группа E n = 4
ЧБС	Исходный фон	14,1±3,3	10,8±5,0	14,5±2,6
	5-й день	7,9±3,7 <sup>1</sup>	7,1±3,8 <sup>1</sup>	11,0±1,8 <sup>■</sup>
	10-й день	7,2±1,1 <sup>1</sup>	6,0±2,7 <sup>1</sup>	10,0±1,2 <sup>1*■</sup>
ЧПС	Исходный фон	8,1±3,3	6,3±3,0	8,8±2,1
	5-й день	3,7±2,5 <sup>1</sup>	3,7±2,6 <sup>1</sup>	6,8±1,3 <sup>■</sup>
	10-й день	2,2±1,6 <sup>1</sup>	2,1±1,5 <sup>1</sup>	5,8±1,9 <sup>1*■</sup>
ООАВ, см	Исходный фон	6,3±0,5	6,3±1,0	6,3±0,5
	5-й день	5,2±0,9 <sup>1</sup>	5,2±1,0 <sup>1</sup>	6,3±0,4 <sup>2*</sup>
	10-й день	4,2±0,8 <sup>1</sup>	4,6±0,9 <sup>1</sup>	5,3±0,5 <sup>1*</sup>
ООЗБ, см	Исходный фон	7,1±0,6	7,4±1,2	7,3±1,0
	5-й день	6,0±1,0 <sup>1</sup>	6,0±1,1 <sup>1</sup>	7,3±0,9 <sup>*</sup>
	10-й день	4,7±0,9 <sup>1:2</sup>	5,3±1,0 <sup>1</sup>	6,3±1,0 <sup>1*</sup>
СОЭ, мм/ч	Исходный фон	33,4±17,7	24,3±16,5	24,2±14,4
	10-й день	13,2±6,2 <sup>1</sup>	10,3±2,9 <sup>1</sup>	14,3±4,7 <sup>1■</sup>
СРБ, мг/л	1-й день	13,4±5,3	12,3±6,3	13,3±6,5
	10-й день	4,7±1,2 <sup>1</sup>	4,6±0,5 <sup>1</sup>	6,3±1,8 <sup>1*■</sup>
SDAI	Исходный фон	49,0±9,8	42,9±14,6	54,6±6,8
	10-й день	23,0±3,9 <sup>1</sup>	22,6±4,8 <sup>1</sup>	33,7±3,2 <sup>1*■</sup>
CDAI	Исходный фон	35,7±6,6	30,6±9,2	36,8±3,0
	5-й день	22,9±7,2 <sup>1</sup>	22,0±7,5 <sup>1</sup>	31,3±2,5 <sup>1■</sup>
	10-й день	18,3±3,0 <sup>1</sup>	18,0±4,4 <sup>1</sup>	27,3±3,1 <sup>1*■</sup>
DAS 28	Исходный фон	6,2±0,8	5,6±1,1	6,4±0,2
	10-й день	4,3±0,5 <sup>1</sup>	4,1±0,5 <sup>1</sup>	5,4±0,2 <sup>1*■</sup>

Примечания:

<sup>1</sup> - достоверное (p<0,05) различие с показателем в день проведения первого/единственного сеанса ГБО по t-тесту для несвязанных случаев;

<sup>2</sup> - достоверное (p<0,05) различие с показателем на 5-й день от первого/единственного сеанса ГБО по t-тесту для несвязанных случаев;

\* - достоверное (p<0,05) различие с показателями в подгруппе С по t-тесту для несвязанных случаев;

■ - достоверное (p<0,05) различие с показателями в подгруппе D по t-тесту для несвязанных случаев

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ревматоидный артрит – представляет собой системное аутоиммунное ревматическое заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением синовиальной оболочки суставов с широким спектром внесуставных (системных) проявлений [21; 35; 87; 88; 172; 199]. Деструкция суставов, как исход медленно прогрессирующего или быстро прогрессирующего симметричного эрозивного артрита [69; 120; 150; 175; 176; 199], наличие скованности и постоянной боли в суставах [69; 128; 163; 187; 189], вовлечение в процесс других органов и систем [199], нарушение сна [128; 186; 187; 189], нежелательные побочные явления при применении медикаментозной терапии [20; 172], редкое развитие длительных ремиссий [20; 44; 69; 198; 202] приводит к значительным функциональным и социальным ограничениям и негативно влияет на психологическое состояние больных, значительно ухудшая их качество жизни [3; 20; 26; 33; 73; 85; 119; 126; 142; 151; 178; 183; 189; 193; 201].

Согласно данным международных эпидемиологических исследований, распространенность РА в общей популяции, составляет от 0,2% до 2% [5; 15; 106; 140], с ежегодной частотой возникновения новых случаев примерно 0,02% [10; 96]. Начало болезни чаще приходится на наиболее трудоспособный и продуктивный промежуток жизни населения (возраст 45 – 54 года в мире и  $56 \pm 13,7$  лет в РФ) [36; 87; 152]; примерно 13% пациентов имеют ограничения в выполнении своих профессиональных обязанностей уже через полгода от начала заболевания, через 10 лет эта доля достигает 50%, а при стаже заболевания 15 лет приближается к 70% [15; 21; 25; 36; 71; 126; 157; 181]. Согласно литературным данным РА увеличивает частоту смертности пациентов, сокращая продолжительность жизни примерно на 3 – 10 лет [71; 104; 119; 166; 185].

Ревматоидный артрит – заболевание требующее больших затрат как со стороны системы здравоохранения, так и со стороны социальной системы, а так же для самого пациента [10; 90; 104]. Наличие сопутствующих заболеваний и

осложнений ведет к еще большему увеличению затрат на лечения больных, страдающих РА [70; 104; 168]. Поэтому, в современных условиях крайне актуальной остается задача разработки тактики ведения пациентов, страдающих РА, с учетом максимальной отдачи от затрачиваемых средств.

На фоне недостаточной эффективности фармакотерапии, сохраняют свою значимость методы немедикаментозного лечения различных хронических, инвалидизирующих заболеваний, в том числе и РА, как в острый период, так в период реабилитации. Среди немедикаментозных методов лечения РА особое место занимает гипербарическая оксигенация, как метод способствующий уменьшению выраженности гипоксии [42; 95; 107; 147; 196], активности хронического воспалительного процесса [42; 92; 95; 123; 147; 160] и стимулирующий эритропоэз [23; 47; 95; 108].

С целью оценки эффективности включения курса ГБО в стандартную схему терапии РА проведен анализ эффективности стационарного лечения 120 пациентов, страдавшие РА: 60 пациентов, прошедших курс ГБО из 5 сеансов (группа 1), 30 пациентов, прошедших единственный сеанс ГБО (группа 2) и 30 пациентов, получивших лечение по стандартной схеме (группа 3).

Как известно, многие авторы рассматривают снижение уровня гемоглобина и количества эритроцитов в крови частым системным проявлением РА; подобная анемия развивается в результате воспаления и взаимосвязана с показателями активности заболевания [45], в свою очередь анемия способствует поддержанию и прогрессированию хронического воспаления [27]. Поэтому для оценки влияния анемии на результат комплексной терапии РА с курсом ГБО пациенты, прошедшие 5 сеансов ГБО, были дополнительно разделены на 2 подгруппы: к подгруппе 1 отнесены пациенты с сопутствующей анемией легкой степени (уровень гемоглобина крови от 120 до 90 г/л у женщин и от 130 до 90 г/л у мужчин), к подгруппе В пациенты с уровнем гемоглобина крови более 120 г/л у женщин и более 130 г/л у мужчин. Все пациенты получили лечение согласно рекомендациям EULAR / ACR, схемы терапии и структура диагноза в группах исследования были сопоставимы. Коэффициент корреляции уровня гемоглобина

крови и степени активности РА составил 0,56 ( $p < 0,05$ ).

В ходе динамического анализа выявлено, что у пациентов, прошедших курс из 5 сеансов ГБО, уже на 5-й день госпитализации отмечали значимое снижение всех изучаемых показателей активности РА: ЧБС уменьшилось на 39,1% в подгруппе А ( $p < 0,05$ ) и на 23,5% в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), в то время как в группах 2 и 3 на 20,9% и 19,3%; ЧПС уменьшилось на 53,7% в подгруппе А ( $p < 0,05$ ) и на 31,1% в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), а в группах 2 и 3 на 27,9% и 27,3%; показатели ООАВ и ООЗБ уменьшились на 16,7% и 18,6% в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 9,8% и 10,1% в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), в то время как в группе 2 на 4,9% и 2,9%, группе 3 на 9,5% и 8,5%; соответственно индекс активности CDAI снизился на 33,3% в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 18,8% в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 15,3% в группе 2 и 17,9% в группе 3.

Соответствующие результаты получены при анализе показателей локального воспаления в суставе (отек в среднем уменьшился на 2,2 балла в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 1,6 баллов в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 0,5 баллов в группе 2 и 0,7 баллов в группе ( $p < 0,05$ ) 3; гиперемия на 1,2 балла в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 0,9 баллов в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 0,6 баллов в группе 2 ( $p < 0,05$ ) и на 0,4 балла в группе 3 ( $p < 0,05$ ); гипертермия на 1,8 баллов в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 1,5 в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 0,6 в группе 2 ( $p < 0,05$ ) и на 0,5 в группе 3 ( $p < 0,05$ ). соответственно общая сумма баллов в среднем уменьшилась на 4,5 балла в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 3,6 балла в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 1,4 балла в группе 2 ( $p < 0,05$ ) и 1,1 балла в группе 3 ( $p < 0,05$ )).

Согласно полученным данным, на 10-й день госпитализации у всех пациентов отмечали регресс клинических проявлений артрита в виде уменьшения болевого синдрома, числа болезненных и припухших суставов, отека параартикулярных тканей, локальной гипертермии и гиперемии. ЧБС уменьшилось на 51,8% в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 43,1% в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 26,4% в группе 2 ( $p > 0,05$ ) и на 26,6% в группе 3 ( $p > 0,05$ ). ЧПС уменьшилось на 76,1% в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 65,6% в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 39,7% в группе 2 ( $p > 0,05$ ) и на 34,8% в группе 3 . ( $p > 0,05$ )

Зарегистрировано уменьшение показателя ООАВ на 28,3% в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 27,9% в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 16,4% в группе 2 ( $p > 0,05$ ) и на 20,6% в группе 3 ( $p > 0,05$ ); показателя ООЗБ на 34,3% в подгруппе А ( $p < 0,05$ ), на 23,2% в подгруппе В ( $p < 0,05$ ), на 13,0% в группе 2 ( $p > 0,05$ ) и на 14,1% в группе 3 ( $p > 0,05$ ). Таким образом, динамика показателей активности лучше в группах пациентов, прошедших дополнительно к основному лечению курс ГБО, что свидетельствует о повышении эффективности комплексной терапии РА с включением ГБО.

Благоприятное воздействие ГБО на результат комплексной терапии РА подтверждено снижением лабораторных показателей активности (СОЭ и СРБ уменьшились в среднем на 14,7 мм/ч и 8,1 мг/л в подгруппе А, на 12,4 мм/ч и 9,4 мг/л в подгруппе В, на 9,9 мм/ч и 7 мг/л в группе 2, на 11,3 мм/ч и 6,6 мг/л в группе 2) и индексов активности РА (DAS28, SDAI и CDAI снизились в подгруппе А на 36,8%, 90,2% и 48,9%, в подгруппе В на 27,3%, 48,1% и 40,3%, в группе 2 на 14,3%, 32,5% и 24,0%, в группе 3 на 16,1%, 37,0% и 24,2%).

Сравнительный анализ динамики показателей локального воспаления в суставе также показал положительное влияние курса ГБО на результаты стационарного лечения (отек уменьшился в среднем на 3,4 балла в подгруппе А, на 3,1 балл в подгруппе В, а в группах 2 и 3 на 2,2 и 2,1 балл, гипертермия уменьшилась на 2,7 и 2,5 баллов в подгруппах А и В, в то время как в группах 2 и 3 на 2 и 1,9 балла, следовательно, общая сумма баллов уменьшилась на 7,8 и 7,2 балла у пациентов, прошедших курс ГБО и на 5,8 и 5,6 баллов у пациентов, пролеченных по стандартной схеме терапии, и пациентов, прошедших дополнительно один сеанс ГБО).

Обращает на себя внимание тот факт, что динамика снижения таких показателей активности РА как ЧПС (уменьшение на 76,1% в подгруппе А и на 65,6% в подгруппе В, ( $p < 0,05$ )), ООАВ (уменьшение на 28,3% в подгруппе А и на 27,9% в подгруппе В ( $p < 0,05$ )), ООЗБ (уменьшение на 34,3% в подгруппе А и на 23,2% в подгруппе В ( $p < 0,05$ )) и CDAI (уменьшение на 33,3% в подгруппе А и на 18,8% в подгруппе В ( $p < 0,05$ )) была значимо лучше в группе пациентов с

сопутствующей анемией, чем у больных с нормальным уровнем гемоглобина крови, при этом следует отметить, что за время госпитализации прироста уровня гемоглобина крови не зарегистрировано. Полученные данные подтверждают благоприятное влияние курса ГБО на результаты комплексной терапии РА с курсом ГБО, особенно у пациентов с сопутствующей анемией.

Как известно, терапевтический эффект ГБО обусловлен значимым приростом кислородной емкости лимфы, крови, межклеточной жидкости, т. е. сред организма, находящихся в жидком состоянии, преимущественно за счет повышения растворения в них кислорода, которые становятся мощными переносчиками кислорода к клеткам (частичное или полное замещение кислородотранспортной функции эритроцитов, создание благоприятных условий для уменьшения выраженности гипоксии, обусловленной нарушением доставки кислорода к клеткам) [42; 48; 56; 95; 110; 138; 196], что особенно важно в условиях сниженного уровня гемоглобина крови. С нашей точки зрения, данный факт объясняет наиболее высокую эффективность комплексного лечения РА у пациентов с сопутствующей анемией и прошедших дополнительно к основной терапии курс ГБО, так как сниженный уровень гемоглобина крови дополнительно усугубляет гипоксию в очаге воспаления.

В ходе анализа показателей активности РА на 5 и 10 день стационарного лечения, когда пациенты в группе 1 завершили курс ГБО, выявлено замедление темпов снижения показателей активности в подгруппе пациентов с сопутствующей анемией в сравнении с динамикой показателей в подгруппе без анемии (ЧБС уменьшилось на 20,9%, в подгруппе А и на 25,6% в подгруппе В; ЧПС уменьшилось на 48,4% в подгруппе А и на 50% в подгруппе В; ООАВ на 14% в подгруппе А и на 14% в подгруппе В; ООЗБ на 19,3% в подгруппе А и на 14,5% в подгруппе В; индекс активности CDAI снизился на 23,3% в подгруппе А и на 26,5% в подгруппе В), что может быть связано с элиминацией избыточного кислорода из организма. Но, несмотря на снижение темпов уменьшения показателей активности, результат комплексного лечения с курсом ГБО выше,

чем без ГБО. Это подтверждает, что помимо антигипоксического эффекта ГБО, существуют и других механизмы его лечебного воздействия.

Согласно литературным данным, в условиях сочетания гипероксической и гипербарической окружающей среды организм функционирует в более экономичном режиме, характеризующемся снижением интенсивности дыхательных движений, снижением ритма сердечных сокращений, как следствие, уменьшением объемных характеристик работы сердца (сердечный выброс, минутный объем крови) и показателей регионарного кровообращения, за исключением сосудов легких и сосудов патологического очага [107; 108; 110]. Под воздействием ГБО происходит усиление влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и ослабевает влияние симпатического отдела [47]. Из выше сказанного следует, что кислород служит мощным фармакологическим средством с узким терапевтическим диапазоном влияния. Выявление этого диапазона с помощью контроля за реакцией организма в ответ на гипербарическую гипероксию, с последующей оценкой полученных данных способствует выявлению предикторов эффективности ГБО. В ходе исследования предпринята попытка выявить признаки нарушения / нетипичного реагирования на сеанс ГБО с помощью мониторинга локальной температуры в области пораженного сустава у пациентов, страдающих РА.

Проведен анализ температурных кривых полученных во время мониторинга локальной температуры кожных покровов в области пораженного крупного сустава (лучезапястного, локтевого, коленного либо голеностопного) и в области симметричного сустава без выраженных признаков активности артрита в течение 24 часов до сеанса ГБО и 24 часов после ее завершения, в ходе которого не выявлено температурных различий.

В процессе анализа динамики локальной температуры, был предложен метод «ранжированной температурной кривой», который позволяет наглядно продемонстрировать температурные различия с симметричных точек регистрации, убрать «шумы» (когда датчик неплотно соприкасается с кожным покровом) и определить временные интервалы поддержания температуры тела в

определенном диапазоне значений. Такой подход представляет интерес и при анализе температурных кривых у больных с другими заболеваниями.

При детальном рассмотрении графиков температурных кривых, выявлено, что у большинства пациентов температура кожи над пораженным суставом во время процедуры ГБО может повышаться или понижаться, с последующим возвращением к исходным значениям в течение 30 – 60 минут. Разнонаправленность температурного ответа на гипероксию послужила основанием для разделения респондентов в группе 1 на подгруппу 1.1 (пациенты у которых за время процедуры наблюдали повышение температуры над аффертивным суставом не менее чем на  $0,2^{\circ}\text{C}$ ,  $n = 33$ ) и подгруппу 1.2 (пациенты без повышения локальной температуры на  $0,2^{\circ}\text{C}$  и более,  $n = 27$ ). Структура диагноза и схемы терапии были сопоставимы в исследуемых группах.

Исходный фон показателей активности РА и локального воспаления в суставе был сопоставим для пациентов исследуемых групп. Динамический и межгрупповой анализ выявил, что уже на 5-й день от начала ГБО - терапии пациенты в подгруппе 1.1 отмечали выраженное улучшение своего самочувствия (снижение активности по показателю «Общая Оценка Активности Заболевания Больным» на 18,6% от исходного значения, в то время как у пациентов в подгруппе 1.2 значение уменьшилось на 17,5% («подгруппа 1.1» vs. «подгруппа 1.2», ( $p < 0,05$ )), в группе 2 и 3 на 2,9 % и 8,5 % соответственно, что подтверждено снижением активности РА, по мнению врача («Общая Оценка Состояния Здоровья Врачом» снизилась на 21,7% от исходного значения, в то время как у пациентов в подгруппе 1.2 значение уменьшилось на 17,6% («подгруппа 1.1» vs. «подгруппа 1.2»,  $p < 0,05$ ), в группе 2 и 3 на 4,9% и 9,5% соответственно), уменьшением числа припухших и болезненных суставов (ЧБС снизилось на 39,8%, а в подгруппе 1.2 на 16,5 % («подгруппа 1.1» vs. «подгруппа 1.2»,  $p < 0,05$ ), в группе 2 и 3 на 20,9% и 19,3%; ЧПС уменьшилось на 55,3%, в подгруппе 1.2 на 16,7% («подгруппа 1.1» vs. «подгруппа 1.2»,  $p < 0,05$ ), в группах 2 и 3 на 27,9% и 27,3%).



Более высокие результаты комплексной терапии РА с курсом ГБО подтверждены значимым уменьшением показателей клинической и лабораторной активности на 10-й день терапии. ЧБС уменьшилось на 51,9% в подгруппе 1.1, на 40,8% в подгруппе 1.2, на 26,4% в группе 2 и на 26,6% в группе 3. ЧПС уменьшилось на 76,9% в подгруппе 1.1, на 58,3% в подгруппе 1.2, на 39,7% в группе 2 и на 34,8% в группе 3. Зарегистрировано уменьшение показателя ООАВ в подгруппе 1.1 на 33,9%, в подгруппе 1.2 на 6,8%, в группе 2 на 16,4% и в группе 3 на 20,6%; показателя ООЗБ в подгруппе 1.1 на 35,7%, в подгруппе 1.2 на 4,4%, в группе 2 на 13,0% и в группе 3 на 14,1%.

Благоприятное воздействие ГБО на результат комплексной терапии РА подтвержден снижением лабораторных показателей активности в группах сравнения (СОЭ и СРБ уменьшились в среднем на 16 мм/ч и 9,7 мг/л в подгруппе 1.1, на 14,2 мм/ч и 8,3 мг/л в подгруппе 1.2, на 9,9 мм/ч и 7 мг/л в группе 2, на 11,3 мм/ч и 6,6 мг/л в группе 3) и индексов активности РА (DAS28, SDAI и CDAI снизились в подгруппе 1.1 на 36,8%, 90,2% и 48,9%, в подгруппе 1.2 на 27,3%, 48,1% и 40,3%, в группе 2 на 14,3%, 32,5% и 24,0%, в группе 3 на 16,1%, 37,0% и 24,2%).

Сравнительный анализ динамики показателей локального воспаления в суставе также показал положительное влияние курса ГБО на результаты стационарного лечения (отек уменьшился в среднем на 3,3 балла в подгруппе 1.1, на 1,9 баллов в подгруппе 1.2, а в группах 2 и 3 на 2,2 и 2,1 балла, гипертермия уменьшилась на 2,5 и 1,8 баллов в подгруппах 1.1 и 1.2, в то время как в группах 2 и 3 на 2 и 1,9 балла, соответственно, общая сумма баллов уменьшилась на 7,5 и 5,3 балла у пациентов, прошедших курс ГБО и на 5,8 и 5,6 баллов у пациентов, пролеченных по стандартной схеме терапии, и пациентов, прошедших дополнительно один сеанс ГБО («показатели активности РА у пациентов в подгруппах 1.1 и 1.2» vs. «показатели активности РА у пациентов в группах 2 и 3»,  $p < 0,05$ ).

Установлено, что темпы снижения активности РА по всем изучаемым показателям были выше в подгруппе пациентов с повышением температуры над

суставом во время первого сеанса ГБО на  $0,2^{\circ}\text{C}$  и более, чем у пациентов с другой температурной реакцией во время процедуры («показатели активности в подгруппе 1.1» vs. «показатели активности в подгруппе 1.2»,  $p < 0,05$ ).

В ходе исследования не выявлено зависимости температурной реакции во время первого сеанса ГБО и исходных показателей активности РА («динамика температуры» vs. «ЧБС»,  $r = 0,17$ ; «динамика температуры» vs. «ЧПС»,  $r = 0,03$ ; «динамика температуры» vs. «ООАВ»,  $r = 0,16$ ; «динамика температуры» vs. «ООЗБ»,  $r = 0,27$ ; «динамика температуры» vs. «СОЭ»,  $r = 0,17$ ; «динамика температуры» vs. «СРБ»,  $r = 0,34$ ; «динамика температуры» vs. «DAS28»,  $r = 0,23$ ; «динамика температуры» vs. «СДАИ»,  $r = 0,22$ ; «динамика температуры» vs. «SDAI»,  $r = 0,28$ ), варианта РА («динамика температуры» vs. серопозитивный/серонегативный вариант»,  $r = 0,2$ ), стадии заболевания («динамика температуры» vs. «стадия заболевания»,  $r = 0,38$ ), рентгенологической стадии заболевания («динамика температуры» vs. «рентгенологическая стадия»,  $r = 0,27$ ), продолжительности заболевания («динамика температуры» vs. «длительность РА»,  $r = 0,34$ ), приема преднизолона («динамика температуры» vs. «прием преднизолона»,  $r = 0,10$ ), дозы базисной терапии («динамика температуры» vs. «доза метотрексата/лефлуномида»,  $r = 0,38$ ) и уровня гемоглобина крови («динамика температуры» vs. «уровень гемоглобина крови»,  $r = 0,27$ ).

Что же касается анемии, то у 22 из 33 пациентов с зарегистрированным повышением локальной температуры во время процедуры на  $0,2^{\circ}\text{C}$  и более и у 9 из 27 пациентов в группе без повышения локальной температуры во время процедуры на  $0,2^{\circ}\text{C}$  и более была диагностирована анемия легкой степени (коэффициент корреляции 0,27). Но все же, среди пациентов с 1 типом температурной реакции чаще встречались пациенты с сопутствующей анемией (66,7% пациентов в подгруппе 1.1 и 37,5% пациентов в подгруппе 1.2,  $p < 0,05$ ).

Поскольку возвращение локальной температуры к исходным значениям (до проведения сеанса ГБО) происходило не одномоментно с извлечением пациента из барокамеры, а в течение 30-60 минут, для прогнозирования эффективности

курса ГБО было необходимо использовать 90-120 минутный мониторинг температуры в области пораженного сустава (30 минут до процедуры, во время и 30-60 минут после завершения сеанса). Следует отметить, что интервал мониторинга температуры тела непосредственно после окончания сеанса ГБО должен длиться не менее 30-60 минут, так как согласно результатам нашего исследования в течение такого промежутка времени происходит возвращение температуры к значениям до процедуры, и, согласно литературным данным, парциальное давление кислорода в организме возвращается к исходным цифрам.

В доступной литературе не найдено данных описывающих разнонаправленность температурного ответа на гипероксию. Возможно, выявленный в ходе исследования феномен связан с явлением «кислородного парадокса», описанного в 1952 г R. Grandpierre и С. Franck - «при сформировавшемся во время гипоксии базовом пониженном уровне парциального давления кислорода относительно высокий новый его уровень во время последующей гипероксии запускает триггер защитных антигипероксических реакций, которые имеют генерализованный характер и выражаются в изменениях системной гемодинамики» [32]. Подобное изменение локального кровотока возможно связано с выраженной предшествующей гипоксии ткани и/или неправильно подобранном режиме ГБО (неадекватная скорость компрессии, длительность процедуры и величина избыточного давления) [93; 107]. Для защиты организма от чрезмерного образования активных форм кислорода включаются факторы антигипероксической защиты, такие как повышение тонуса сосудов и урежение частоты сердечных сокращений [48; 95]. Таким образом, в ответ на проведение процедуры ГБО может происходить как дилатация сосудов в патологическом очаге (лечебный эффект ГБО), а, следовательно, и повышение локальной температуры во время сеанса ГБО, так и их спазм («кислородный парадокс»).

Согласно адаптационно-метаболической теории гипербарической кислородной терапии А.Н.Леонова организм в условиях сверхнасыщения кислородом проходит три последовательные стадии: адаптационную,

токсическую и терминальную. Лечебный эффект гипероксии проявляется исключительно в адаптационной стадии пребывания организма в гипероксической среде. Именно в этой стадии происходит мобилизация защитно-приспособительных и компенсаторных реакций организма, а также осуществляется вовлечение в адаптацию к гипероксии генома клетки, детерминирующего развитие эффектов гипероксического последствия, совокупность которых проявляется формированием постгипероксического состояния организма [48; 109]. Следовательно, существует взаимосвязь эффективности ГБО от адаптационных возможностей организма в момент проведения процедуры и продолжительности адаптационной стадии. Токсичность гипербарического кислорода представляет собой не следствие первичной активации радикалообразования в клетке, а результат функциональной неполноценности антиоксидантных реакций в результате их нарушения или истощения [108; 123].

Организм каждого человека по-разному реагирует на увеличение содержания кислорода во внешней среде. Учитывая индивидуальную реакцию организма на гипероксию, А.Н. Леонов выделил три типа реагирования на «кислородную пробу»: 1 тип – адекватный тип реагирования, 2 тип – слабый тип реагирования и 3 тип – ареактивный тип [42]. Это имеет большое значение для оценки критериев эффективности / неэффективности ГБО - терапии, выбора режимов при проведении сеансов ГБО и показаний к продлению или прекращению оксигенобаротерапии. Следовательно, существует определённый пул пациентов не способных воспринимать ГБО как лечебный фактор (ареактивный тип) и группа пациентов, которым надо выбирать более мягкие режимы ГБО (слабый тип реагирования). Выше описанный факт может объяснить причину отсутствия ожидаемой дилатации сосудов в патологическом очаге при стандартизированном подходе (причину отсутствия повышения локальной температуры во время проведения процедуры) и в целом отсутствия эффективности курса ГБО при ожидаемом проявлении лечебного действия гипероксии. Применимо к нашей работе к 1 типу реагирования можно отнести

пациентов с повышением локальной температуры во время процедуры ГБО на 0,2 °С и более, а ко 2 и 3 типу пациентов без повышения локальной температуры на 0,2 °С и более во время сеанса.

При осмысливании полученных результатов следует обратиться к работе О. Ю. Варга «Сравнительная оценка эффективности оксигенобаротерапии больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом и остеоартрозом» в ходе которой показано, что применение ГБО приводит к снижению уровня ПОЛ, исходно повышенного в больном организме, и увеличению мощности антиоксидантных систем, контролирующих уровень ПОЛ [31; 42; 47; 92; 108; 110; 146]. Кроме того умеренная активация ПОЛ стимулирует синтез ряда гормонов, в том числе стероидных [48; 121], приводит к ускорению синтеза простогландинов, усилению репарации ДНК, активации синтеза физиологически активных эйкозаноидов, ответственных за регуляцию воспалительных и иммунных реакций организма [48]. Но, как известно, компенсаторные возможности организма, в частности антиоксидантной системы, не безграничны, поэтому одним из объяснений наличия ареактивного и слабого типа реагирования по Леонову можно предположить факт истощения резервов антиоксидантной защиты организма.

Таким образом, в ходе настоящего исследования было доказано, что включение курса ГБО в стандартную схему терапии РА благоприятно влияет на результат стационарного лечения больных. Применение мониторинга локальной температуры кожного покрова в области пораженного сустава за 30 минут до сеанса, во время процедуры и 30 минут после ее завершения позволит выявить пул пациентов с наиболее высоким результатом комплексной терапии РА с курсом ГБО. Включение ГБО наиболее эффективно у больных с повышением локальной температуры во время процедуры ГБО на 0,2°С и более, среди которых чаще встречаются пациенты с сопутствующей анемией.

## ВЫВОДЫ

1. Включение курса гипербарической оксигенации в комплексную терапию ревматоидного артрита повышает эффективность проводимого лечения, что проявляется усилением позитивных изменений ряда клинических и лабораторных показателей, при их сравнении на 2 и 10 день госпитализации, в частности: индекса Disease Activity Score using 28 joint counts в группе пациентов, получавших дополнительное вмешательство,  $5,6 \pm 1,0$  против  $5,6 \pm 1,1$  в группе пациентов, лечившихся по стандартной схеме ( $p > 0,05$ ), и  $3,9 \pm 0,9$  против  $4,7 \pm 0,9$  на 10 день лечения ( $p < 0,05$ ); скорости оседания эритроцитов –  $25,2 \pm 14,9$  мм/ч против  $25,1 \pm 13,79$  мм/ч ( $p > 0,05$ ) и  $11,6 \pm 4,69$  мм/ч против  $13,8 \pm 4,49$  мм/ч соответственно ( $p < 0,05$ ).

2. Гипербарическая оксигенация более эффективна у пациентов, страдающих ревматоидным артритом в сочетании с анемическим синдромом, что визуализируется статистически значимыми различиями ряда клинических и лабораторных показателей в конце курса лечения, в частности: Числа Припухших Суставов у пациентов с сопутствующей анемией – в начале лечения  $6,7 \pm 4,6$  против  $6,1 \pm 2,9$  у пациентов с нормальными значениями уровня гемоглобина крови ( $p > 0,05$ ) и  $1,6 \pm 1,6$  против  $2,1 \pm 1,5$  в конце лечения ( $p < 0,05$ ); Simplified Disease Activity Index у респондентов со сниженным уровнем гемоглобина крови –  $43,0 \pm 17,2$  против  $42,8 \pm 13,3$  у респондентов без анемии ( $p > 0,05$ ) и  $19,9 \pm 6,3$  против  $22,2 \pm 5,4$  в конце лечения соответственно ( $p < 0,05$ ).

3. Метод топической термометрии обладает прогностической значимостью в отношении эффективности курса гипербарической оксигенации у пациентов с ревматоидным артритом, при этом благоприятным прогностическим критерием является повышение температуры кожи над пораженным суставом во время проведения пробного сеанса на  $0,2$  °C и более (чувствительность 91,7%, специфичность 88,9%).

## РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Для пациентов, страдающих РА, в лечении которых предполагается применение ГБО, целесообразна процедура предварительной оценки ожидаемой эффективности метода. Для этого может быть использован разработанный нами алгоритм (Рисунок 28), базирующийся на результатах настоящего исследования (чувствительность 91,7% и специфичность 88,9%) Ограничения применения алгоритма и заключенной в нем авторской методики состоят в невозможности их использования у пациентов без поражения крупных суставов и / или с наличием противопоказаний для проведения сеансов ГБО.

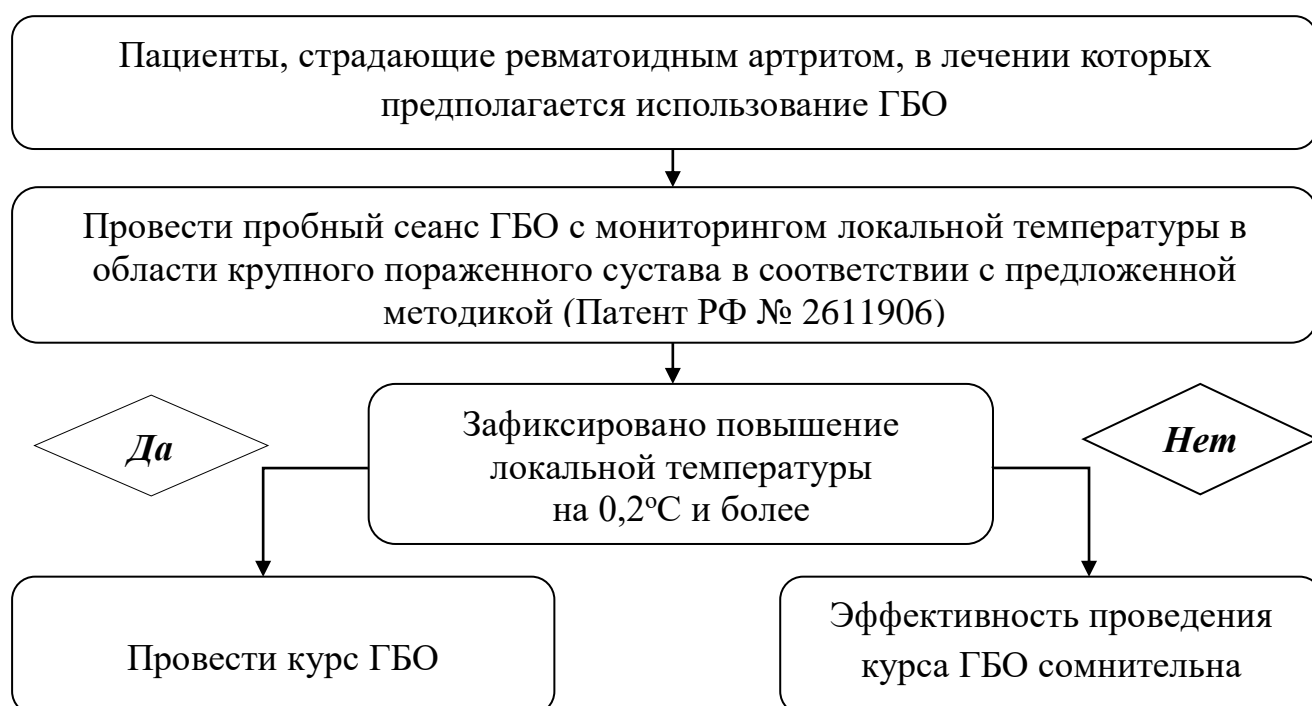


Рисунок 28. Алгоритм отбора пациентов, страдающих РА, для проведения курса ГБО

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АЛТ - аланинаминотрансфераза  
антиМЦВ – антитела к цитруллинированному виментину  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
АТИ - атмосфера техническая избыточная  
БПВП – базисная противовоспалительная терапия  
ВАШ - визуальная аналоговая шкала  
ГБО – гипербарическая оксигенация  
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты  
ГК – глюкокортикостероиды  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
МФС – межфаланговый сустав  
МТ - метотрексат  
ООАВ - Общая Оценка Активности Болезни Врачом  
ООАБ – Общая Оценка Активности Болезни Больным  
ОТ – относительная температура  
ПК – персональный компьютер  
ПлФС – плюснефаланговый сустав  
ПМФС - проксимальный межфаланговый сустав  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПФС - пястно-фаланговый сустав  
РА – ревматоидный артрит  
РТК – ранжированная температурная кривая  
РФ – ревматоидный фактор  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ - С-реактивный белок  
ТСТ – топическая суточная термометрия  
ФНО  $\alpha$  - фактор некроза опухоли  $\alpha$



ФК – функциональный класс

ACR - American College of Rheumatology

DAS28 - disease activity score in 28 joints

EULAR - European League Against Rheumatism

T2T - Treat to Target

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, А. С. Европейский конгресс ревматологов (Мадрид, 12-15 июня 2013 г.) – проблемы ревматоидного артрита [Текст] / А. С. Авдеева, Л. Н. Денисов, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51(5). – С. 590-597. – ISSN 1995-4484.
2. Авдеева, А. С. Молекулярные и клеточные биомаркеры эффективности терапии ревматоидного артрита [Текст] : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук : спец. 14.01.22 / А. С. Авдеева ; [Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой]. – Москва, 2020. – 42 с.
3. Актуальные проблемы современной ревматологии. Выпуск 35 [Текст] : сборник статей / Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А. Б. Зборовского, Волгоградский государственный медицинский университет ; ред. И. А. Зборовская. – Москва : Издательство «Планета», 2018. – 272 с. – ISBN 978-5-907109-24-7.
4. Астраханцева, Ю. С. Электротермометр : устройство и преимущества в медицинской практике [Текст] / Ю. С. Астраханцева, Е. В. Наумова, И. В. Щербакова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 5. – С. 634-636. – ISSN 2224-6150.
5. Афанасьев, И. А. Кардиоваскулярная коморбидность у больных ревматоидным артритом [Текст] : безопасность лечения / И. А. Афанасьев, Н. М. Никитина, А. П. Ребров // Практическая медицина. – 2015. – Т. 2, № 3(88). – С. 135-138. – ISSN 2072-1757.
6. Ахунова, Н. Т. Анализ использования базисных препаратов при лечении ревматоидного артрита / Н. Т. Ахунова // Научно-практический журнал ТИППМК. – 2011. – № 4. – С. 52-58. – ISSN 2307-6461.

7. Ахунова, Р. Р. Приверженность больных ревматоидным артритом лечению базисными противовоспалительными препаратами / Р. Р. Ахунова, К. К. Яхин, С. П. Якупова, И. Г. Салихов / Клиницист. – 2012. – № 1. – С. 42-45. – ISSN 1818-8338.

8. Багирова, Г. Г. Интернет портал самоконтроля активности заболевания в оценке эффективности и безопасности методики ведения больных ревматоидным артритом [Текст] : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Г. Г. Багирова ; [Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова]. – Рязань, 2019. – 24 с.

9. Бадочкин, В. В. Диагностика и современная терапия ревматоидного артрита [Текст] / В. В. Бадочкин // Медицинский совет. – 2010. – № 7/8. – С. 42-46. – ISSN 2079-701X.

10. Балабанова, Р. М. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010-2014 гг. [Текст] / Р. М. Балабанова, Т. В. Дубинина, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т. 54, № 3. – С. 266-270. – ISSN 1995-4484.

11. Балабанова, Р. М. Применение генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в Российской Федерации [Текст] / Р. М. Балабанова, В. Н. Амирджанова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 50(6). – С. 10-14. – ISSN 1995-4484.

12. Балабанова, Р. М. Ревматоидный артрит, остеопороз, возможности коррекции минеральной плотности костной ткани [Текст] / Р. М. Балабанова // Современная ревматология. – 2012. – № 3. – С. 66-68. – ISSN 1996-7012.

13. Барсукова, М. В. Некоторые особенности применения жаропонижающих препаратов у детей [Текст] / М. В. Барсукова, С. О. Ключников // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 58-64. – ISSN 2225-2282.

14. Богданова, Т. М. Биофизические аспекты исследования контактной температуры тела человека [Электронный ресурс] / Т. М. Богданова, В. В.

Бакуткин, В.В. Лобанов, В.Ф. Спирин – Режим доступа : [www.rusnauka.com/4\\_SND\\_2013/Biologia/9\\_125826.doc.html](http://www.rusnauka.com/4_SND_2013/Biologia/9_125826.doc.html).

15. Вакуленко, О. Ю. Взаимосвязь клинических характеристик ревматоидного артрита с трудоспособностью и производительностью труда [Текст] / О. Ю. Вакуленко, О. А. Кричевская, Д. В. Горячев, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 52(3). – С. 60-67. – ISSN 1995-4484.

16. Вакуленко, О. Ю. Прогрессирование деструкции суставов у больных ревматоидным артритом / О. Ю. Вакуленко, О. А. Кричевская, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 3. – С. 69-74. – ISSN 1995-4484.

17. Варга, О. Ю. Сравнительная оценка эффективности оксигенобаротерапии больных ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом и остеоартрозом [Текст] : диссертация кандидата медицинских наук / О. Ю. Варга. – Петрозаводск, 2000. – 151 с.

18. Василенко, В. В. Измерение температуры тела [Текст] / В. В. Василенко // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 29. – С. 1948-1952. – ISSN 2225-2282.

19. Вейник, А. И. Приближенный расчет процессов теплопроводности [Текст] / А. И. Вейник. – Москва : Из-во «ЁЁ Медиа», 2012. – 184 с. – ISBN 978-5-458-57096-1.

20. Влияние адекватной психофармакотерапии на эффективность лечения больных ревматоидным артритом [Текст] / А. А. Абрамкин, Т. А. Лисицына, Д. Ю. Вельтищев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – № 56(2). – С. 173-183. – ISSN 1995-4484.

21. Влияние активности ревматоидного артрита и деструктивных изменений суставов на функциональное состояние больных [Текст] / Д. В. Горячев, О. А. Кричевская, Н. В. Чичасова [и др.] // Доктор.Ру. Ревматология. – 2012. – № 2(70). – С. 50-56. – ISSN 1727-2378.

22. Влияние противоревматической терапии, проводимой в соответствии с принципом стратегии «treat – to – target», на диастолическую дисфункцию

левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом в течение 18 месяцев наблюдения [Электронный ресурс] / И. Г. Кириллова, Д. С. Новикова, Т. В. Попкова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 4. – С. 398-403. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-4-398-403>.

23. Внутрисуставная оксигенотерапия и гипербарическая оксигенация в лечении деформирующего артроза коленного сустава в амбулаторных условиях [Электронный ресурс] / Н. М. Волков, Е. В. Воловик, Ю. Е. Кондратенко [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 4(50). – С. 47-51. – Режим доступа : <http://cyberleninka.ru/article/n/vnutrisustavnaya-oksigenoterapiya-i-giperbaricheskaya-oksigenatsiya-v-lechenii-deformiruyushego-artroza-kolennogo-sustava-v>

24. Возможности применения гипербарической оксигенации в неотложной медицине [Текст] : учебно-методическое пособие / [ред. В. М. Теплов [и др.] ; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Кафедра скорой медицинской помощи и хирургии повреждений. – Санкт-Петербург : РИЦ ПСПбГМУ, 2017. – 27 с. – ISBN 978-5-88999-426-8.

25. Волкова, М. В. Ранний артрит [Текст] : актуальность, иммунопатология, диагностика / М. В. Волкова, Е. В. Кундер // Вестник ВГМУ. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 13-24. – ISSN 1607-9906.

26. Гайнетдинова, А. Н. Оценка эффективности тиоктовой кислоты в комбинированной терапии ревматоидного артрита (клинико-экспериментальное исследование) [Текст] : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / А. Н. Гайнетдинова ; [Казанский государственный медицинский университет]. – Казань, 2018. – 24 с.

27. Гармиш, Е. А. Анемия хронического воспаления при ревматоидном артрите: патогенез и выбор терапии [Текст] / Е. А. Гармиш // Украинский ревматологический журнал. – 2016. – №1(63). – С. 39-41.

28. Горячев, Д. В. Клинико-экономический подход к оценке терапии ревматоидного артрита [Текст] / Д. В. Горячев // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2011. – № 3. – С. 13-21. – ISSN 2219-0678.

29. Губарь, Е. Е. Сравнение эффективности и переносимости тройной базисной терапии (метотрексат + сульфасалазин + гидроксихлорохин) с монотерапией метатрексатом у больных ревматоидным артритом [Текст] / Е. Е. Губарь, А. Г. Бочкова, Н. В. Бунчук // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 2. – С. 25-29. – ISSN 1995-4484.

30. Долбилкин, А. Ю. Кожная термометрия и терморреактивность у больных артериальной гипертензией под влиянием комплексной магнитотерапии [Текст] / А. Ю. Долбилкин, С. Г. Абрамович, В. А. Дробышев // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 3. – С. 90-97. – ISSN 1995-0020.

31. Дьячкова, С. Я. Иммунобиологические эффекты гипероксии : адаптация, механизмы, закономерности [Текст] / С. Я. Дьячкова. – Воронеж : Рагузин А. В., 2020. – 159 с. – ISBN 978-5-9908543-1-4.

32. Живкович, М. Физиологические механизмы защиты организма от гипероксии [Текст] / М. Живкович, С. Тепич, М. Симович, В. М. Муйович // Вопросы гипербарической медицины : прил. к науч.-практ. журн. «Вестник интенсивной терапии». – 2007. – № 1/2. – С. 68-69.

33. Изучение влияния новой реабилитационной технологии на показатели антиоксидантной системы больных ревматоидным артритом [Текст] : сборник статей // Актуальные проблемы современной ревматологии / А. В. Александров, Л. Н. Шилова, Н. В. Александрова [и др.] ; Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А. Б. Зборовского. – Москва : Издательство «Планета», 2018. – С. 3-9.

34. Использование физиотерапевтических методов в лечении заболеваний с суставным синдромом (обзор литературы) [Текст] / О. Г. Радайкина, А. П. Власов, Э. И. Полозова [и др.] // Медицинские науки. Внутренние болезни. – 2019. – № 4 (52). – С. 15-29.

35. Каратеев, Д. Е. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите [Текст] : клинические, иммунологические и морфологические аспекты / Д. Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 5. – С. 4-12. – ISSN 1995-4484.

36. Каратеев, Д. Е. Новые классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 – шаг вперед к ранней диагностике [Текст] / Д. Е. Каратеев, Ю. А. Олюнин, Е. Л. Лучихина // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 1. – С. 10-15. – ISSN 1995-4484.

37. Каратеев, Д. Е. Общероссийский регистр пациентов с ревматоидным артритом: настоящее и будущее [Текст] / Д. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, А. М. Сатыбалдыев // Современная ревматология. – 2014. – № 1. – С. 84-86. – ISSN 1996-7012.

38. Каратеев, Д. Е. Острые вопросы стратегии лечения ревматоидного артрита [Электронный ресурс] / Д. Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2015. – № 9(1). – С. 84-92. – Режим доступа : <http://mrj.ima-press.net/mrj/article/view/604/590>.

39. Каратеев, Д. Е. Синтетические базисные противовоспалительные препараты в эпоху биологической терапии ревматоидного артрита [Текст] / Д. Е. Каратеев, Е. Л. Лучихина // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 30. – С. 1522-1526. – ISSN 2225-2282.

40. Каратеев, Д. Е. Современная стратегия терапии ревматоидного артрита [Текст] / Д. Е. Каратеев, Е. Л. Лучихина // Российский медицинский журнал. – 2012. – № 30. – С. 1504-1509. – ISSN 2225-2282.

41. Каратеев, Д. Е. Факторы, определяющие длительный успех терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите [Текст] / Д. Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2015. – № 9(3). – С. 4-60. – ISSN 1996-7012.

42. Каримова, Л. А. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении больных с диффузными заболеваниями печени [Текст] / Л. А. Каримова,

Г. Ш. Сафуанова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 89-95. – ISSN 1999-6209.

43. Качество жизни и психологический статус больных ревматоидным артритом при ассоциации с артериальной гипертензией [Текст] / Е. Б. Клестер, В. Г. Лычев, Е. В. Локтионова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6(2). – С. 33-36. – ISSN 2071-0240.

44. Кириллов, В. Ревматоидный артрит: современные стратегии лечения [Текст] / В. Кириллов // Будь здоров!. – 2019. – № 4. – С. 24-29.

45. Криштоп, В. В. Варианты перестроек гемореологических показателей у больных ревматоидным артритом [Текст] / В. В. Криштоп, О. А. Пахрова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – № 9. – С. 63-69. – ISSN 1996-3955.

46. Кударов, М. А. Использование многоместных барокамер [Текст] : эффективность лечения и современная необходимость / М. А. Кударов, А. И. Цынаков // Поликлиника. – 2012. – № 4. – С. 24-26. – ISSN 2311-2441.

47. Лакотко, Т. Г. Оценка эффективности курса ГБО у пациентов с артериальной гипертензией I – II степени [Электронный ресурс] / Т. Г. Лакотко, Г. А. Шишко // Достижения медицинской науки Белорусии. – 2012. – Режим доступа : URL: [http://med.by/dmn/book.php?book=12-18\\_10](http://med.by/dmn/book.php?book=12-18_10).

48. Леонов, А. Н. Адаптационно-метаболическая теория гипербарической медицины [Текст] / А. Н. Леонов // Гипербарическая физиология и медицина. – 2005. – № 4. – С. 1-32.

49. Лучихина, Е. Л. Нимесулид при ревматоидном артрите [Электронный ресурс] / Е. Л. Лучихина // Современная ревматология. – 2015. – № 9(2). – С. 75-82. – Режим доступа : <http://cyberleninka.ru/article/n/nimesulid-pri-revmatoidnom-artrite>.

50. Лыкова, Н. С. Топическая суточная термометрия – новый метод температурного мониторинга [Текст] // Н. С. Лыкова, А. Б. Песков, М. П. Хохлов // Повышение качества и доступности медицинской помощи – стратегическое направление развития здравоохранения : материалы 46 межрегиональной научно-



практической медицинской конференции. – Ульяновск : Артишок, 2011. – С. 742-744.

51. Ляляев, В. А. Лихорадка и гипертермия [Текст] / В. А. Ляляев // НМЖ. – 2007. – № 1. – С. 118-121. – ISSN 978-5-458-24572-2.

52. Макарова, Э. Б. Механизмы влияния гипербарической оксигенации на регенерацию костной ткани в условиях иммобилизационного остеопороза [Текст] / Э. Б. Макарова, Е. Б. Трифонова, С. В. Гюльназарова // Вопросы гипербарической медицины : прил. к науч.-практ. журн. «Вестник интенсивной терапии». – 2013. – № 3/4. – С. 22-29.

53. Мальцева, Л. Д. Влияние гипероксии на состояние гуморального и клеточного звена иммунобиологической резистентности здорового организма крыс в эксперименте [Текст] / Л. Д. Мальцева // Вестник новых медицинских технологий : электронный журнал. – 2014. – № 1. – Режим доступа : <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4809.pdf>.

54. Марусенко, И. М. Оценка эффективности стандартных базисных противовоспалительных препаратов и сроков начала базисной терапии при ревматоидном артрите [Текст] / И. М. Марусенко // Современная ревматология. – 2010. – № 4. – С. 32-39. – ISSN 1996-7012.

55. Маткевич, С. В. Реабилитация пациентов со стриктурами пенильного отдела уретры [Текст] : диссертация кандидата медицинских наук / С. В. Маткевич. – Москва, 2014. – 128 с.

56. Матьё, Д. Гипербарическая медицина : практическое руководство / под ред. Д. Матьё; перевод с англ. – 4-е изд. – Москва : Лаборатория знаний, 2020. – 720 с. – ISBN 978-5-00101-893-3. – Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. – URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785001018933.html>.

57. Мекшина, Л. А. Применение тепловидения в диагностике облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей / Л. А. Мекшина, В. А. Усынин, В. В. Столяров, А. Ф. Усынин // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 27, № 2. – С. 15-22. – ISSN 1815-6703.

58. Место гипербарической оксигенации в комплексном лечении периферических гемодинамических расстройств при ревматоидном артрите [Текст] / О. В. Мирончев, Н. Ёров, М. Р. Исаев [и др.] ; Оренбургский медицинский вестник. – 2021. – Т. 9. – № 3(35). – С. 33-37. – ISSN 2309-0782.

59. Мониторинг кожной температуры тела человека и его применение в клинической практике [Текст] / Т. М. Богданова, В. В. Бакуткин, А. А. Большаков [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 10. – С. 242-245. – ISSN 1996-3947.

60. Морозов, В. В. Медицинское тепловидение : современные возможности и применение в эндовазальной хирургии [Текст] / В. В. Морозов, Б. Г. Вайнер, Я. В. Новикова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 12. – С. 325-330. – ISSN 1812-7339.

61. Муравьев, Ю. В. Внесуставные проявления ревматоидного артрита [Текст] / Ю. В. Муравьев // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 3. – С. 356-362. – ISSN 1995-4484.

62. Муравьев, Ю. В. Динамика представлений о безопасности глюкокортикоидов при ревматоидном артрите [Текст] / Ю. В. Муравьев, Л. А. Муравьева // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 2. – С. 77-78. – ISSN 1995-4484.

63. Муравьев, Ю. В. Дискуссионные проблемы классификационных критериев ревматоидного артрита [Текст] / Ю. В. Муравьев, А. С. Мисюк // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 6. – С. 805-807. – ISSN 1995-4484.

64. Мясоедова, С. Е. Динамика функционального состояния пациентов с ревматоидным артритом на фоне лечебно-реабилитационных мероприятий в амбулаторных условиях [Текст] / С. Е. Мясоедова, О. А. Рубцова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 26–29. – ISSN 1606-8157.

65. Насонов, Е. Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015 [Текст] : новые факты и идеи / Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53(4). – С. 421-433. – ISSN 1995-4484.
66. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы [Текст] / Е. Л. Насонов, А. М. Лиля // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 5. – С. 4-7. – ISSN 0040-3660.
67. Насонов, Е. Л. Ревматоидный артрит: современные представления об эволюции болезни и новые возможности фармакотерапии [Текст] / Е. Л. Насонов // Клиническая фармакология и терапия. – 2018. – Т. 27, № 1. – С. 6-13. – ISSN 0869-5490.
68. Насонов, Е. Л. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013 [Текст] : общая характеристика и дискуссионные проблемы / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, Н. В. Чичасова // Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 51(6). – С. 609-622. – ISSN 1995-4484.
69. Национальные рекомендации по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями / Н. А. Мартусевич, Н. Ф. Сорока, Т. Д. Тябут [и др.] // Рецепт. – 2021. – Т. 24(3). – С. 389-424. – ISSN 1993-4882.
70. Никитина, Н. М. Коморбидность у больных ревматоидным артритом [Электронный ресурс] / Н. М. Никитина, И. А. Афанасьев, А. П. Ребров // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53(2). – С. 149-154. – Режим доступа : <http://cyberleninka.ru/article/n/komorbidnost-u-bolnyh-revmatoidnym-artritom>.
71. Никитина, Н. М. Особенности лечения больных ревматоидным артритом на современном этапе [Текст] / Н. М. Никитина, А. П. Ребров, И. Ф. Нам, И. А. Афанасьев // Дневник Казанской медицинской школы. – Казань : Изд. дом «Инициатива», 2013. – № 5. – С. 27-32. – ISSN 2308-2038.
72. Новиков, А. А. Профили лабораторных биомаркеров при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях [Текст] / А. А. Новиков, Е. Н. Александрова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 9, ч. 5. – С. 590. – ISSN 1560-4071.

73. Ногаева, М. Г. Влияние обучения навыкам самоконтроля на эффективность лечения больных ревматоидным артритом [Текст] / М. Г. Ногаева, Д. В. Винников, Н. Н. Бримкулов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 5. – С. 581-585. – ISSN 1995-4484.

74. Оконенко, Л. Б. Анализ стоимости лечения ревматоидного артрита и сопутствующих заболеваний [Текст] / Л. Б. Оконенко, А. В. Иванова, Е. С. Егорова, О. С. Кузнецова // Вестник Новгородского государственного университета. – 2014. – № 78. – С. 112-114. – ISSN 2076-8052.

75. Олюнин, Ю. А. Боль при ревматоидном артрите. Особенности развития и методы коррекции [Текст] / Ю. А. Олюнин // Современная ревматология. – 2010. – № 2. – С. 74-80. – ISSN 1996-7012.

76. Олюнин, Ю. А. Оценка статуса больных ревматоидным артритом [Текст] / Ю. А. Олюнин // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 50(1). – С. 9-13. – ISSN 1995-4484.

77. Олюнин, Ю. А. Ранний ревматоидный артрит. Современные аспекты диагностики и лечения [Текст] / Ю. А. Олюнин // Современная ревматология. – 2010. – № 1. – С. 65-70. – ISSN 1996-7012.

78. Орлова, Е. В. Место лефлуномида в современной стратегии лечения ревматоидного артрита [Текст] / Е. В. Орлова // Трудный пациент. – 2015. – Т. 13, № 3. – С. 20-27. – ISSN 2074-1995.

79. Отдаленные исходы ревматоидного артрита в зависимости от сроков начала терапии базисными противовоспалительными препаратами [Текст] / Н. В. Чичасова, М. З. Каневская, Г. Р. Имаметдинова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 3. – С. 23-30. – ISSN 1995-4484.

80. Оценка функционального состояния популяции российских больных ревматоидным артритом по данным исследования RAiSeR / О. М. Фоломеева, Е. Л. Насонов, И. А. Андрианова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 3. – С. 15-22. – ISSN 1995-4484.

81. Показания и противопоказания к применению гипербарической оксигенации в терапевтической клинике [Текст] / В. Л. Лукич, Л. В. Полякова, Л.

В. Куракина [и др.] // Клиническая медицина. – 1989. – № 12. – С. 26-33. – ISSN 0023-2149.

82. Полякова, Л. В. Влияние включения ГБО в комплексное лечение на качество жизни пациентов с ревматоидным артритом [Текст] / Л. В. Полякова, Е. А. Вороненкова // Вопросы гипербарической медицины : прил. к науч.-практ. журн. «Вестник интенсивной терапии». – 2010. – № 1/2. – С. 41-43.

83. Потехина, Ю. П. Причины изменения локальной температуры тела [Текст] / Ю. П. Потехина, М. В. Голованова // Медицинский альманах. – 2010. – № 2(11). – С. 97-298. – ISSN 1997-7689.

84. Прогностические маркеры ревматоидного артрита [Текст] : возможности использования в практике / Е. В. Черевкова, А. Р. Бабаева, М. Н. Усачева [и др.] // Доктор.Ру. – 2013. – № 6(84). – С. 49-54. – ISSN 1727-2378.

85. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России – 2014» [Электронный ресурс] Ч. 1. / Е. Л. Насонов, В. И. Мазуров, Д. Е. Каратаев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – № 52(5). – С. 477-494. – Режим доступа :<http://cyberleninka.ru/article/n/proekt-rekomendatsiy-po-lecheniyu-revmatoidnogo-artrita-obscherossiyskoy-obschestvennoy-organizatsii-assotsiatsiya-revmatologov>.

86. Развитие учения об инфекционных болезнях в академии в XIX столетии [Текст] / К. В. Жданов, Ю. В. Лобзин, В.М. Волжанин [и др.] // Первая в России кафедра инфекционных болезней: от истоков к современности (к 115-летию кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской акад. им. С. М. Кирова) / под ред. проф. К. В. Жданова и акад. РАМН, проф. Ю. В. Лобзина. – Санкт-Петербург : Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, 2011. – С. 5-16.

87. Раскина, Т. А. Влияние терапии ритуксимабом на качество жизни больных ревматоидным артритом [Текст] / Т. А. Раскина, М. В. Королева // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 38-42. – ISSN 1815-7572.

88. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом. Сообщение I [Текст] / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратаев, А. М. Сатыбалдыев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53(5). – С. 472-484. – ISSN 1995-4484.

89. Ревматоидный артрит как психосоматическое заболевание [Текст] / Н. И. Коршунов, А. Г. Курыгин, Е. В. Речкина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53(5). – С. 469-471. – ISSN 1995-4484.

90. Ревматоидный артрит с системными проявлениями [Текст] : диагностика, индикаторы неблагоприятного течения / Б. Д. Назаров, Е. У. Саидов, Д. А. Халилова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 6(50). – С. 45-49. – ISSN 1995-4484.

91. Рекалов, Д. Г. Современные взгляды на вопросы патогенетической терапии ревматоидного артрита [Текст] / Д. Г. Рекалов, А. В. Кулинич, С. И. Свистун, Е. В. Преснякова // Запорожский медицинский журнал. – 2013. – № 6(81). – С. 70-75. – ISSN 2306-4145.

92. Родионов, В. В. К вопросу о влиянии гипероксии на структурно-метаболическое состояние клетки [Текст] / В. В. Родионов // Вопросы гипербарической медицины : прил. к науч.-практ. журн. «Вестник интенсивной терапии». – 2013. – № 1/2. – С. 2-3.

93. Родионов, В. В. Синдромальный подход как основа определения показаний к гипербарической оксигенации [Текст] / В. В. Родионов, Е. Я. Колчина // Вопросы гипербарической медицины : прил. к науч.-практ. журн. «Вестник интенсивной терапии». – 2010. – № 1/2. – С. 66-67.

94. Рукавицын, О. А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции [Текст] / О. А. Рукавицын // Онкогематология. – 2016. - №1(11). – С. 37-46. – ISSN 1818-8346.

95. Руководство по гипербарической медицине [Текст] / С. А. Байдин, А. Б. Граменицкий, Б. А. Рубинчик. – Москва : Медицина, 2008. – 560 с. – ISBN 5-225-03949-9.

96. Скогорева, Н. В. Патофизиологическая характеристика ревматоидного артрита [Текст] : этиология, патогенез и принципы лечения / Н. В. Скогорева, А. В. Макеева // Международный студенческий научный вестник. – 2015. – № 2. – С. 118-119. – ISSN 2409-529X.

97. Сорока, Н. Ф. Ревматоидный артрит и Chlamydia Trachomatis [Текст] / Н. Ф. Сорока // Клиницист. – 2010. – № 1. – С. 83-89. – ISSN 1818-8338.

98. Сорокина, Т. С. История медицины [Текст] : учебник для вузов / Т. С. Сорокина. – Москва : Академия, 2008. – 560 с. – ISBN 978-5-7695-5781-1.

99. Сравнительное открытое исследование по оценке эффективности и безопасности комбинированного использования биологически активной добавки капсул «АРТРО-АКТИВ» и масляного бальзама «АРТРО-АКТИВ», согревающего в сравнении со стандартной терапией нестероидными противовоспалительными препаратами при лечении остеоартроза коленного сустава (исследование АРАКТ-I) [Электронный ресурс] / Российский гос. мед. ун-т Федер. агентства по здравоохранению и соц. развитию» (Москва). – Режим доступа : [http://www.diod.ru/pages/specinfo\\_artro\\_activ\\_03](http://www.diod.ru/pages/specinfo_artro_activ_03).

100. Сторожаков, Г. И. Лихорадка и субфебрилитет [Текст] / Г. И. Сторожаков, И. И. Чукаева, А. А. Александров // Поликлиническая терапия. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Гл. 1. – С. 11-42. – ISBN 978-5-9704-1129-2.

101. Влияние терапии генно-инженерными биологическими препаратами на субпопуляции В-лимфоцитов при ревматических заболеваниях [Электронный ресурс] : новые данные / Е. В. Супоницкая, Е. Н. Александрова, А. П. Алексанкин, Е. Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – № 53(1). – С. 78-83. – Режим доступа : <http://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-terapii-genno-inzhenernymi-biologicheskimi-preparatami-na-subpopulyatsii-v-limfotsitov-pri-revmaticheskikh-zabolevaniyah>.

102. Темников, В. А. Комбинация гипербарической оксигенации и препарата Остеомед в лечении судорожных сокращений мышц нижних конечностей [Текст] / В. А. Темников, А. В. Токарев, Е. В. Вовк // Врач. – 2020. – Т. 31, № 6. – С. 55-63. – ISSN 0236-3054.

103. Чичасова, Н. В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013) : использование глюкокортикоидов [Текст] / Н. В. Чичасова // Современная ревматология. – 2014. – № 2. – С. 17-23. – ISSN 1996-7012.

104. Чичасова, Н. В. Бремя ревматоидного артрита [Текст] : медицинские и социальные проблемы / Н. В. Чичасова, С. А. Владимиров, Е. В. Иголкина, Г. Р. Имамединова // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 1. – С. 4-10. – ISSN 1995-4484.

105. Шостак, Н. А. Поздний ревматоидный артрит – особенности ведения больных / Н. А. Шостак, А. А. Клименко // Современная ревматология. – 2013. – № 2. – С. 66-70. – ISSN 1996-7012.

106. Шостак, Н. А. Ревматоидный артрит – современный взгляд на проблему [Текст] / Н. А. Шостак // Медицинский совет. – 2012. – С. 89-91. – ISSN 2079-701X.

107. Шпектор, В. А. Гипербарическая оксигенация и ее воздействие на организм [Текст]. Ч. 1 / В. А. Шпектор, Е. А. Демуров // Вопросы гипербарической терапии. – 2007. – № 3. – С. 2-13.

108. Шпектор, В. А. Гипербарическая оксигенация и ее воздействие на организм [Текст]. Ч. 2 / В. А. Шпектор, Е. А. Демуров // Вопросы гипербарической терапии : прил. к науч.-практ. журн. «Вестник интенсивной терапии». – 2007. – № 4. – С. 2-9.

109. Шпектор, В. А. Постгипероксическая гипоксия и эффект последействия ГБО [Текст] / В. А. Шпектор, Е. А. Демуров // Вопросы гипербарической медицины : прил. к науч.-практ. журн. «Вестник интенсивной терапии». – 2006. – № 2. – С. 12-15.

110. Шуров, А. Г. Физиологические механизмы действия гипербарической оксигенации на организм спортсменов [Текст] / А. Г. Шуров // Актуальные проблемы физической и специальной подготовки силовых структур. – 2012. – № 3. – С. 54-57. – ISSN 2414-0198.

111. Шушарин, А. Г. Медицинское тепловидение – современные возможности метода [Электронный ресурс] / А. Г. Шушарин, В. В. Морозов, М.



П. Половинка // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 4. – ISSN 2070-7428. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4726>.

112. Эрдес, Ш. Ф. Клинико-экономический анализ лекарственной терапии ревматоидного артрита [Текст] : важность проблемы, нерешенные задачи / Ш. Ф. Эрдес, Д. В. Горячев // Научно-практическая ревматология. – 2010. – № 1. – С. 75-80. – ISSN 1995-4484.

113. Эрдес, Ш. Ф. Результаты одномоментного эпидемиологического исследования по определению потребности в генно-инженерных биологических препаратах для терапии больных ревматоидным артритом в реальной клинической практике (ИРАКЛ). Сообщение 1. Демографическая, социальная и клинико-лабораторная характеристика российских больных ревматоидным артритом [Текст] / Ш. Ф. Эрдес, О. М. Фоломеева, Е. А. Галушко, М. Ю. Тельных // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 6. – С. 4-13. – ISSN 1995-4484.

114. Юрова, Е. В. Методы самооценки активности ревматоидного артрита: за и против [Текст] / Е. В. Юрова, Е. В. Лыгина, Г. Г. Багирова, С. С. Якушин // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 5. – С. 655-660. – ISSN 1995-4484.

115. A European Code of good practice for hyperbaric oxygen therapy [Text] // European Journal of Undersea and Hyperbaric Oxygenation. – 2004. – Vol. 5, № 1. – P. 1-68. – ISSN 1605-9204.

116. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA Study : an investigator-initiated, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial [Text] / K. Horslev-Petersen, M. L. Hetland, P. Junker [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2014. – Vol. 73, № 4. – P. 654-661. – ISSN 0003-4967.

117. Alsaad, M. The Role of Infrared Thermography as a Non-Invasive Tool for the Detection of Lameness in Cattle [Text] / M. Alsaad, A. L. Schaefer, W.

Buescher, A. Steiner // *Sensors (Basel)*. – 2015. – Vol. 15, № 6. – P. 14513-14525. – ISSN 1424-8220.

118. Alsaeedi, S. Oral or subcutaneous methotrexate for rheumatoid arthritis / S. Alsaeedi, E. C. Keystone // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 10, № 10. – P. 578-579. – ISSN 1759-4790.

119. American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis [Text] / J. A. Singh, K. Saag, S. L. Bridges [et al.] // *Arthritis and Rheumatism*. – 2016. – Vol. 68. – P. 1-26. – ISSN 0004-3591.

120. Association of the different types of radiographic damage with physical function in patients with rheumatoid arthritis : analysis of the RAPID trials [Electronic resource] / A. M. Gherghe, S. Ramiro, R. Landewé [et al.] // *RMD Open*. – 2016. – Vol. 2, № 1. – ISSN 2056-5933. – Mode of access : <http://rmdopen.bmj.com/content/2/1/e000219.full.pdf+html>.

121. Bennett, M. H. Hyperbaric oxygen therapy for the adjunctive treatment of traumatic brain injury [Electronic resource] / M. H. Bennett, B. Trytko, B. Jonker // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2012. – Vol. 12. – ISSN 1361-6137. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235612>.

122. Bhutani, S. Hyperbaric oxygen and wound healing [Text] / S. Bhutani, G. Vishwanath // *Indian J Plast Surg.* – 2012. – Vol. 45, № 2. – P. 316-324. – ISSN 0970-0358.

123. Biddlestone, J., The role of hypoxia in inflammatory disease (review) [Electronic resource] / J. Biddlestone, D. Bandarra, S. Rocha // *Int J Mol Med*. – 2015. Vol. 35(4). – P. 859–869. - doi:10.3892/ijmm.2015.2079.

124. Burton, W. Systematic review of studies of productivity loss due to rheumatoid arthritis [Text] / W. Burton, A. Morrison, R. Maclean, E. Ruderman // *Occup Med (Lond)*. – 2006. – Vol. 56, № 1. – P. 18-27. – ISSN 0962-7480.

125. Camporesi, E. M. Mechanisms of action of hyperbaric oxygen therapy [Text] / E. M. Camporesi, G. Bosco // *Undersea Hyperb Med*. – 2014. – Vol. 41, № 3. – P. 247-252. – ISSN 1066-2936.

126. Castrejón, I. Assessing Remission in Rheumatoid Arthritis on the Basis of Patient Reported Outcomes Advantages of Using RAPID3/MDHAQ in Routine Care [Text] / I. Castrejón, T. Pincus // *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases*. – 2014. – Vol. 72, № 2. – P. 136-141. – ISSN 0018-5647.

127. Cost-effectiveness modelling of biological treatment sequences in moderate to severe rheumatoid arthritis in France [Text] / A. Saraux, L. Gossec, P. Goupille [et al.] // *Rheumatology*. – 2010. – Vol. 49, № 4. – P. 733-740. – ISSN 1462-0324.

128. Daikh, D. I. Updated recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis: another step on a long road [Text] / D. I. Daikh, E. W. St Clair // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2012. – Vol. 64, № 5. – P. 648-651. – ISSN 2151-464X.

129. Early medication use in new-onset rheumatoid arthritis may delay joint replacement : results of a large population-based study [Text] // C. S. Moura, M. Abrahamowicz, M. E. Beauchamp [et al.] // *Arthritis Res Ther*. – 2015. – Vol. 17. – P. 197. – ISSN 2151-464X.

130. Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis : a network meta-analysis of randomized controlled trials [Electronic resource] / N. Graudal, T. Hubeck-Graudal, S. Tarp [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 9. – Mode of access : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0106408>

131. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs : a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis [Text] / J. L. Nam, S. Ramiro, C. Gaujoux-Viala [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2014. – Vol. 73, № 3. – P. 516-528. – ISSN 0003-4967.

132. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib : a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis [Text] / C. Gaujoux-Viala, S. Emamikia, J. Nam [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2014. – Vol. 73, № 3. – P. 510-515. – ISSN 0003-4967.

133. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs [Text] / J. S. Smolen, R. B. M. Landewé, J. W. J. Bijlsma [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73, № 3. – P. 492-509. – ISSN 0003-4967.

134. European League Against Rheumatism. Intensive initial therapy with triple DMARDs improves functional ability in early rheumatoid arthritis [Electronic resource] // *ScienceDaily.* – 2015. – 10 June. – Mode of access : [www.sciencedaily.com/releases/2015/06/150610101120.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2015/06/150610101120.htm)

135. Ferraccioli, G. Do we need to apply a T2T strategy even in ACPAnegative early rheumatoid arthritis? YES [Electronic resource] / G. Ferraccioli, B. Tulusso, A. L. Fedele, E. Gremese // *RMD Open.* – 2016. – Vol. 2, № 1. – ISSN 2056-5933. – Mode of access : <http://rmdopen.bmj.com/content/2/1/e000263.full.pdf+html>

136. Genetic Risk Score Predicting Risk of Rheumatoid Arthritis Phenotypes and Age of Symptom Onset [Electronic resource] / L. B. Chibnik, B. T. Keenan, J. Cui, [et al.] // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6, № 9. – Mode of access : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0024380>.

137. Geuskens, G. A. Work and sick leave among patients with early inflammatory joint conditions [Text] / G. A. Geuskens, J. M. Hazes, P. J. Barendregt, A. Burdorf // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 59, № 10. – P. 1458-1466. – ISSN 1529-0131.

138. Gill, A. L. Hyperbaric oxygen : its uses, mechanisms of action and outcomes [Text] / A. L. Gill , C. N. A. Bell // *QJM : An International Journal of Medicine.* – 2004. – Vol. 97, № 7. – P. 385-395. – ISSN 1460-2725.

139. Has the severity of rheumatoid arthritis at presentation diminished over time? [Text] / J. G. Diffin, M. Lunt, T. Marshall [et al.] // *J Rheumatol.* – 2014. – Vol. 41, № 8. – P. 1590-1599. – ISSN 0315-162X.

140. Hazes, J. M. The epidemiology of early inflammatory arthritis [Text] / J. M. Hazes, J. J. Luime // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 7, № 7. – P. 381-390. – ISSN 1759-4790.

141. HDL protein composition alters from proatherogenic into less atherogenic and proinflammatory in rheumatoid arthritis patients responding to rituximab [Text] / H. G. Raterman, H. Levels, A. E. Voskuyl [et al.] // *Ann Rheum Dis.* — 2013. — Vol. 72, № 4. — P. 560-565. — ISSN 0003-4967.

142. Health Assessment Questionnaire disability progression in early rheumatoid arthritis : systematic review and analysis of two inception cohorts [Text] / S. Norton, B. Fu D. L. Scott [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* — 2014. — Vol. 44, № 2. — P. 131-144. — ISSN 0049-0172.

143. Høiland, I. I. The effect of oral uptake of nicotine in snus on peripheral skin blood circulation evaluated by thermography [Text] / I. I. Høiland, L. de Weerd, J. B. Mercer // *Temperature.* — 2014. — Vol. 1, № 3. — P. 220-226. — ISSN 2332-8940.

144. Holland, N. J. Hyperbaric oxygen therapy for Bell's palsy [Electronic resource] / N. J. Holland, J. M. Bernstein, J. W. Hamilton // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2012. — Vol. 2. — ISSN 1361-6137. — Mode of access : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007288.pub2/full>

145. Hospital for Special Surgery. Timely, effective treatment of rheumatoid arthritis reduces disability two years out [Electronic resource] // *ScienceDaily.* — 2013. — 27 October. — Mode of access : [www.sciencedaily.com/releases/2013/10/131027123223.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2013/10/131027123223.htm)

146. Hyperbaric oxygen preconditioning induces tolerance against spinal cord ischemia by upregulation of antioxidant enzymes in rabbits [Text] / H. Nie, L.Xiong, N. Lao [et al.] // *J Cereb Blood Flow Metab.* — 2006. — Vol. 26, № 5. — P. 666-674. — ISSN 1559-7016.

147. Hyperbaric Oxygen Prevents Early Death Caused by Experimental Cerebral Malaria [Electronic resources] / Y. C. Blanco, A. S. Farias, U. Goelnitz [et al.] // *PLoS ONE.* — 2008. — Vol. 3, № 9. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18769544>

148. Hyperbaric oxygen therapy attenuates central sensitization induced by a thermal injury in humans [Text] / V. M. Rasmussen, A. E. Borgen, E. C. Jansen [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* — 2015. — Vol. 59, № 6. — P. 749-762. — ISSN 0001-5172.

149. Increased cardiovascular risk factors in different rheumatic diseases with the general population [Text] / I. L. Meek, S. Picavet, H. E. Vonkeman [et al.] // *Rheumatology*. – 2013. – Vol. 52, № 1. – P. 210-216. – ISSN 1462-0324.

150. Indirect medical costs in early rheumatoid arthritis : composition of and changes in indirect costs within the first three years of disease [Text] / S. Merkesdal, J. Ruof, O. Schöffski [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2001. – Vol. 44, № 3. – P. 528-534. – ISSN 1529-0131.

151. Insights in the relationship of joint space narrowing versus erosive joint damage and physical functioning of patients with RA [Text] / R. Koevoets, L. Dirven, N. B. Klarenbeek [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2013. – Vol. 72, № 6. – P. 870-874. – ISSN 0003-4967.

152. Katchamart, W. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis : a systematic review and meta-analysis [Text] / W. Katchamart, J. Trudeau, V. Phumethum1, C. Bombardier // *Ann Rheum Dis.* – 2009. – Vol. 68, № 7. – P. 1105-1112. – ISSN 0003-4967.

153. Kelly, Greg N. D. Body Temperature Variability (Part 1) : a Review of the History of Body Temperature and its Variability Due to Site Selection, Biological Rhythms, Fitness, and Aging [Text] / N. D. Greg Kelly // *Alternative Medicine Review.* – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 278-293. – ISSN 1089-5159.

154. Leach, R. M. Hyperbaric oxygen therapy [Text] / R. M. Leach, P. J. Rees, P. Wilmshurst // *BMJ.* – 1998. – Vol. 317, № 7166. – P. 1140-1143. – ISSN 0959-8146.

155. Level of agreement of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR rheumatoid arthritis classification criteria: an analysis based on ESPOIR cohort data [Text] / B. Fautrel, B. Combe, N. Rincheval [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2012. – Vol. 71, № 3. – P. 386-389. – ISSN 0003-4967.

156. Lukich, V. L. Hyperbaric oxygenation in the comprehensive therapy of patients with rheumatoid arthritis (clinico-immunologic study) [Electronic resource] / V. L. Lukich, L. V. Poliakova, T. I. Sotnikova, D. V. Belokrinitskiĭ // *Int J Mol Med.* 2015

Apr; 35(4): 859–869. Mode of access :  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356629>

157. Management of rheumatoid arthritis : Impact and risks of various therapeutic approaches [Text] / C. Negrei, V. Bojinca, A. Balanescu [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2016. – Vol. 11, № 4. – P. 1177-1183. – ISSN 1792-0981.

158. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis : abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis [Electronic resource] / G. S. Hazlewood, C. Barnabe, G. Tomlinson [et al.] // *BMJ.* – 2016. – Vol. 353. – Mode of access : <http://www.bmj.com/content/353/bmj.i1777>

159. Meune, C. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years : a systematic review and meta-analysis of cohort studies [Text] / C. Meune, E. Touze, L. Trinquarte, Y. Allanore // *Rheumatology.* – 2009. – Vol. 48, № 10. – P. 1309-1313. – ISSN 1462-0324.

160. Mitchell, S. Unestablished indications for hyperbaric oxygen therapy [Text] / S. Mitchell, M. Bennett // *Diving Hyperb Med.* – 2014. – Vol. 44, № 4. – P. 228-234. – ISSN 1833-3516.

161. Muller, R. B. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis : a retrospective analysis of real-world data from the St. Gallen cohort [Text] / R. B. Muller, J. von Kempis, S. R. Haile, M. H. Schiff // *Semin Arthr Rheum.* – 2015. – Vol. 45, № 1. – P. 28-34. – ISSN 0049-0172.

162. Nakamura, K. A thermosensory pathway that controls body temperature [Text] / K. Nakamura, S. F. Morrison // *Nat Neurosci.* – 2008. – № 11. – P. 62-71. – ISSN 1097-6256.

163. Neuron-immune mechanisms contribute to pain in early stages of arthritis [Electronic resource] / R. Francisco, A. K. Clark, J. Grist [et al.] // *J Neuroinflammation.* – 2016. – Vol. 13. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4851814/>

164. Nigmedzyanov, R. Challenges in Treating Combat Injuries [Text] / R. Nigmedzyanov. – Philadelphia : Xlibris Corporation, 2012. – 410 p. – ISBN 147-71569-76. – ISBN 978-14771-569-71.
165. Nikolaus, S. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis : a systematic review / S. Nikolaus, C. Bode, E. Taal, M. A. van de Laar // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2013. – Vol. 65, № 7. – P. 1128-1146. – ISSN 2151-464X.
166. Nurmohamed, M. T. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases [Text] / M. T. Nurmohamed, M. Heslinga, G. D. Kitas // Nat. Rev. Rheumatol. – 2015. – Vol. 11, № 12. – P. 693-704. – ISSN 1759-4790.
167. Opava, C. H. Towards evidence-based hand exercises in rheumatoid arthritis [Text] / C. H. Opava, B. Mathilda // The Lancet. – 2015. – Vol. 385, № 9966. – P. 396-398. – ISSN 0140-6736.
168. Osiri, M. Prevalence and out-patient medical costs of comorbid conditions in patients with rheumatoid arthritis [Text] / M. Osiri, Y. Sattayasomboon // Joint Bone Spine. – 2013. – Vol. 80, № 6. – P. 608-612. – ISSN 1297-319X.
169. Perdrizet, G. A. Chronic Diseases as Barriers to Oxygen Delivery: A Unifying Hypothesis of Tissue Reoxygenation Therapy [Electronic resource] / G. A. Perdrizet // Advances in Experimental Medicine and Biology. Mode of access : [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-55231-6\\_3](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-55231-6_3)
170. Pincus, T. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis [Text] / T. Pincus, K. A. Gibson, I. Castrejon // Bull Hosp Joint Dis. – 2013. – Vol. 71, № 1. – P. 9-19. – ISSN 0018-5647.
171. Predicting the development of clinical arthritis in anti-CCP positive individuals with nonspecific musculoskeletal symptoms : a prospective observational cohort study [Text] // C. Rakieh, J. L. Nam, L. Hunt [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2015. – Vol. 74, № 9. – P. 1659-1666. – ISSN 0003-4967.
172. Prevention of Arthritis by Locally Synthesized Recombinant Antibody Neutralizing Complement Component C5 [Electronic resource] / P. Durigutto, P. Macor, F. Ziller [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 3. – Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3591401>.



173. Propensity-adjustment association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis / M. C. Wasko, A. Dasgupta, H. Hubert [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65, № 2. – P. 334-342. – ISSN 1529-0131.

174. Proposal for a new nomenclature of disease-modifying antirheumatic drugs [Text] / J. S. Smolen, D. van der Heijde, K. P. Machold [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73, № 1. – P. 3-5. – ISSN 0003-4967.

175. Radiographic damage in rheumatoid arthritis correlated with functional disability but not direct medical costs [Text] / A. E. Clarke, Y. St-Pierre, L. Joseph [et al.] // *Rheumatology.* – 2001. – Vol. 28, № 11. – P. 2416-2424. – ISSN 1462-0324.

176. Radiographic progression of large joint damage in patients with rheumatoid arthritis treated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs [Electronic resource] / A. Nakajima, Y. Aoki, M. Sonobe [et al.] // *Mod Rheumatol.* – 2015. – Dec. 14. – ISSN 1439-7609. – Mode of access : <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14397595.2015.1109785?src=recsys>

177. Rossignol, D. A. Hyperbaric oxygen treatment for inflammatory bowel disease : a systematic review and analysis [Electronic resources] / D. A. Rossignol // *Medical Gas Research.* – 2012. – Vol. 2, № 6. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=22417628> 2045-9912

178. Ruginė, R. Adaptation of health-related quality of life ("SF-36") questionnaire, its validation and assessment of performance for control group and patients with rheumatoid arthritis [Text] / R. Ruginė, J. Dadonienė, A. Venalis // *Medicina (Kaunas).* – 2005. – № 41(3). – C. 232-239. – ISSN 1648-9144.

179. Safety of synthetic and biological DMARDs : a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis [Text] / S. Ramiro, C. Gaujoux-Viala, J. L. Nam [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol. 73, № 3. – P. 529-535. – ISSN 0003-4967.

180. Sagaidachnyi, A. A. Determination of the amplitude and phase relationships between oscillations in skin temperature and photoplethysmography-measured blood flow in fingertips [Text] / A. A. Sagaidachnyi, A. Skripal, A. V. Fomin,

D. A. Usanov // *Physiol. Meas.* – 2014. – Vol. 35, № 2. – P. 153-166. – ISSN 0967-3334.

181. Scott, D. The link between joint damage and disability in rheumatoid arthritis [Text] / D. Scott // *Rheumatology.* – 2000. – Vol. 39, № 2. – P. 122-132. – ISSN 1462-0324.

182. Sessler, D. I. Temperature Monitoring and Perioperative Thermoregulation [Text] / I. D. Sessler // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol. 109, № 2. – P. 318-338. – ISSN 0003-2999.

183. Sikalo, J. K. Sleep disturbances in rheumatoid arthritis : relationship with the disease severity and psych-emotional status [Text] / J. K. Sikalo, M. A. Stanislavchuk // *Acta Reumatologica Portuguesa.* – 2014. – Vol. 39, № 3. – P. 35-36. – ISSN 0303-464X.

184. Silverman, G. J. Rheumatoid arthritis clinical benefits from Abatacept, cytokine blockers, and Rituximab are all linked to modulation of memory B cell responses [Text] / G. J. Silverman, A. Pelzek // *J Rheumatol.* – 2014. – Vol. 41, № 5. – P. 825-828. – ISSN 0315-162X.

185. Skeoch, S. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis : is it all about inflammation? [Text] / S. Skeoch, I. N. Bruce // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 11, № 7. – P. 390-400. – ISSN 1759-4790.

186. Sleep disruption frequency in rheumatoid arthritis : perceived stress predicts poor outcome over one year [Text] / G. J. Treharne, A. C. Lyons, E. D. Hale [et al.] // *Musculoskeletal Care.* – 2007. – Vol. 5, № 1. – P. 51-64. – ISSN 1478-2189.

187. Sleep loss exacerbates fatigue, depression, and pain in rheumatoid arthritis [Text] / M. R. Irwin, R. Olmstead, C. Carrillo [et al.] // *Sleep.* – 2012. – Vol. 35, № 4. – P. 537-543. – ISSN 0161-8105.

188. Stikbakke, E. An Infrared thermographic and Doppler flowmetric investigation of skin perfusion in the forearm and finger tip flowing a short period of vascular stasis [Text] / E. Stikbakke, B. J. Mercer // *Thermology international.* – 2008. – Vol. 18, № 3. – P. 107-111. – ISSN 1560-604X.

189. Subgrouping of rheumatoid arthritis patients based on pain, fatigue, inflammation and psychosocial factors [Text] / Y. C. Lee, M. A. Frits, C. K. Iannaccone [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66, № 8. – P. 2006-2014. – ISSN 2326-5191.

190. Systematic review : comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis [Text] / K. E. Donahue, G. Gartlehner, D. E. Jonas [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2008. – Vol. 148, № 2. – P. 124-134. – ISSN 0003-4819.

191. Systematic review: the safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy for inflammatory bowel disease [Electronic resource] / P. S Dulai, M. W. Gleeson, D. Taylor [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2014. – Vol. 39. – P. 1266–1275. – Mode of access : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apt.12753/epdf>.

192. Tanaka, Y. Intensive intervention can lead to a treatment holiday from biological DMARDs in patients with rheumatoid arthritis [Text] / Y. Tanaka, S. Hirata // *Drugs.* – 2014. – Vol. 74, № 18. – P. 2129-2139. – ISSN 0012-6667.

193. The impact of joint disease on the Modified Health Assessment Questionnaire scores in rheumatoid arthritis patients : A cross-sectional study using the National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan [Text] / K. Ono, S. Ohashi, H. Oka [et al.] // *Mod Rheumatol.* – 2015. – Vol. 20. – P. 1-5. – ISSN 1439-7595 – Mode of access : <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14397595.2015.1106640?journalCode=imor20>.

194. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population [Text] / J. M. Davis, V. L. Roger, C. S. Crowson [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 58, № 9. – P. 2603-2611. – ISSN 1529-0131.

195. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade : results from the NOR-DMARD study 2000- 2010 [Text] / A. B. Aga, E. Lie, I. C. Olsen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2015. – Vol. 74, № 2. – P. 381-388. – ISSN 0003-4967.

196. Tom, S. N. Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy [Text] / S. N. Tom, R. T. Stephen. – N.-Y., 2008. – 768 p. – ISBN 978-1-4160-3406-3.

197. Treating rheumatoid arthritis to target : 2014 update of the recommendations of an international task force [Text] / J. S. Smolen, F. C. Breedveld, G. R. Burmester [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2016. – Vol. 75, № 1. – P. 3-15. – ISSN 0003-4967.

198. Treating rheumatoid arthritis to target : recommendations of an international task force [Text] / J. Smolen, D. Aletaha, J. W. Bijlsma [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69, № 4. – P. 631-637. – ISSN 0003-4967.

199. Treatment change and improved outcomes in RA : an overview of a large inception cohort from 1989 to 2009 [Text] / W. Kievit, J. Fransen, M. C. de Waal Malefijt [et al.] // Rheumatology. – 2013. – Vol. 52, № 8. – P. 1500-1508. – ISSN 0080-2727.

200. Triple DMARD therapy is more cost-effective than methotrexate monotherapy in treating rheumatoid arthritis, study suggests [Electronic resource] // Science News. – 2013. – October 27. – Mode of access : <https://www.sciencedaily.com/releases/2013/10/131027123045.htm?trendmd-shared=0>

201. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis [Text] / J. Singh, D. Furst, A. Bharat [et al.] // Arthritis Care Res. – 2012. – Vol. 64, № 5. – P. 625-639. – ISSN 2151-464X.

202. Two-year clinical and radiologic follow-up of early RA patients treated with initial step up monotherapy or initial step down therapy with glucocorticoids, followed by a tight control approach : lessons from a cohort study in daily practice [Text] / D. De Cock, G. Vanderschueren, S. Meyfroidt [et al.] // Clin Rheumatol. – 2014. – Vol. 33, № 1. – P. 125-130. – ISSN 0770-3198.

203. Vainer, B. G. Applications of infrared thermography to medicine. Ch. 3 [Text] / B. G. Vainer // Infrared Thermography Recent Advances and Future Trends / Carosena Meola, ed. – Bentham Science Publishers Ltd, 2012. – P. 61-84. – ISBN 978-1-60805-521-0.

204. Validation of methotrexate-first strategy in early poor prognosis rheumatoid arthritis : results from a randomized, double-blind, 2-year trial [Text] / J. R. O'Dell, J. R. Curtis, T. R. Mikuls [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65, № 8. – P. 1985-1994. – ISSN 0004-3591.

205. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis : slight improvement over the 1987 ACR criteria [Text] / K. Britsemmer, J. Ursum, M. Gerritsen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol. 70, № 8. – P. 1468-1470. – ISSN 0003-4967.

206. Van der Linden, M. P. M. Classification of Rheumatoid Arthritis : comparison of the 1987 American College of Rheumatology Criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Criteria [Text] / M. P. M. van der Linden, R. Knevel, T. W. Huizinga, A. H. van der Helm-van Mil // *Arthritis and Rheumatism.* – 2011. – Vol. 63, № 1. – P. 37-42. – ISSN 0004-3591.

207. Verschueren, P. Optimal care for early RA patients: the challenge of translating scientific data into clinical practice [Text] / P. Verschueren, R. Westhovens // *Rheumatology.* – 2011. – Vol. 50, № 7. – P. 1194-1200. – ISSN 1462-0324.

208. Walsh, D.A. Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis [Text] / D.A. Walsh, D.F. McWilliams // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 581-592. – ISSN 1759-4790.

209. Wang, F. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of traumatic brain injury: a meta-analysis [Text] / F. Wang, Y. Wang, T. Sun, H. Yu // *Neurological Sciences.* – 2016. – Vol. 37, № 5. – P. 693-701. – ISSN 1590-1874.

210. Zetterstrom, M. Delineation of the proinflammatory cytokine cascade in fever induction [Text] / M. Zetterstrom, A. K. Sundgren-Andersson, P. Ostlund, T. Bartfai // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1998. – Vol. 856. – P. 48-52. – ISSN 0077-8923.