

На правах рукописи

Наргикоева Зарема Джемалиевна

ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА УРОВЕНЬ МЕЛАТОНИНА, КОРТИЗОЛА И НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

- 5 ЛЕК 2018



008718609

Санкт-Петербург 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо - Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: заведующий кафедрой внутренних болезней № 5 ФГБОУ ВО Северо - Осетинской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор **Бурдули Николай Михайлович**

Официальные оппоненты:

Зборовская Ирина Александровна - доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» Российской академии медицинских наук.

Барышева Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Петрозаводского государственного университета» Министерства образования и науки Российской Федерации

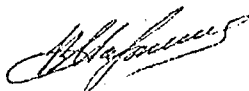
Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации

Защита состоится «10» 12 2018г. в ____ часов на заседании Диссертационного Совета Д. 208.090.01 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8, тел. 8(812)3387104, e-mail: usovet@spbgmu.ru) в зале заседаний Ученого Совета.

С работой можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте: <http://1spbgmu.ru>.

Автореферат разослан «30» 10 2018 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор



В.П.Марченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов. На сегодняшний день ревматоидный артрит можно рассматривать как заболевание со сложным, многогранным механизмом действия, этиология которого остается не до конца изученной, и в развитии которого принимают участие генетические факторы, различные иммунные и эндокринные нарушения, нарушения в балансе про- и противовоспалительных цитокинов.

Ревматоидный артрит рассматривается как заболевание с четко выраженной циркадной (суточной) периодичностью и характеризуется болью и припухлостью в суставах в утренние часы, а также симптомом «утренней скованности», который является важным диагностическим критерием заболевания.

Во многих работах показано, что ревматоидный артрит сопровождается снижением синтеза кортизола, что дает основания полагать о наличии у данной группы пациентов надпочечниковой недостаточности (Улубиева Е.А., 2006; Агзамов Д.С., 2007; Габареева Л.И., 2008).

Нарушение микроциркуляции – один из важных факторов патогенеза ревматоидного артрита, а микроциркуляторное русло является по существу органом – мишенью, в котором происходит контакт с повреждающим агентом и реализуются воспалительные, иммунные и метаболические механизмы развития патологического процесса (Габареева Л.И., 2008; Кулова Л.А., 2015). Однако многие факторы, принимающие участие в механизмах развития ревматоидного артрита остаются либо не до конца изученными, либо спорными, что требует дальнейшего изучения этой проблемы.

На протяжении многих лет осуществляется лечение ревматоидного артрита медикаментозными методами, которые могут сопровождаться возникновением рядом выраженных побочных эффектов, что всегда приводит к нежелаемому результату. В лечении ревматоидного артрита в настоящее время используются наряду с базовой терапией и генно-инженерные биологические препараты, хотя до сих пор остаются недостаточно изученными многие аспекты действия этих препаратов. Кроме того, терапия этими препаратами является еще и обременительной в финансовом отношении. Все это обуславливает поиск новых методов лечения, в том числе и немедикаментозных. В последние десятилетия из немедикаментозных методов в медицине все чаще используется низкоинтенсивное лазерное излучение. Многочисленными исследованиями установлено, что низкоинтенсивное лазерное излучение оказывает противовоспалительный эффект, способствует устранению нарушений в иммунной системе, изменяются прокоагулянтные, антикоагулянтные и фибринолитические свойства крови, повышается неспецифическая резистентность организма (Гейниц А.В., 2010; Москвин С.В.; 2008; Тадтаева Д.Я., 2013; Бурдули П.И., 2014).

Вместе с тем многие вопросы применения лазерной терапии у больных ревматоидным артритом остаются открытыми и малоизученными.

Цель исследования – оценка влияния низкоинтенсивного лазерного облучения крови на уровень мелатонина, кортизола и некоторые показатели микроциркуляции у больных ревматоидным артритом.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние лазерного облучения крови на динамику мелатонина у больных ревматоидным артритом.

2. Изучить динамику уровня кортизола у больных ревматоидным артритом до и после лазерной терапии.

3. Определить влияние лазерного облучения крови на показатели микроциркуляции у больных РА.

4. Выявить влияние лазерного облучения крови на динамику качества жизни.

5. Обосновать патогенетическую возможность использования лазерного облучения крови в комплексном лечении больных РА.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное изучение влияния внутривенного лазерного облучения крови на уровень мелатонина, кортизола и некоторые показатели микроциркуляции у больных ревматоидным артритом. Обоснована возможность использования внутривенного лазерного облучения крови для коррекции гормональных нарушений у больных ревматоидным артритом. На достаточном количественном материале показано улучшение качества жизни у больных ревматоидным артритом при использовании комплексного лечения с включением внутривенного лазерного облучения крови.

Теоретическая и практическая значимость работы. Выполненная работа расширяет существующие представления о характере изменений мелатонина, кортизола, некоторых показателей микроциркуляции и качества жизни у больных ревматоидным артритом, раскрывает новые данные о влиянии на них лазерной терапии. Патогенетически обоснованное использование внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) проводилось в первой половине дня с помощью аппарата лазерной терапии «Матрикс» с использованием двух излучающих головок КЛ ВЛОК – 365 для УФЛОК с длиной волны 0,365 мкм и КЛ ВЛОК – с длиной волны 0,63 мкм, мощностью излучения на конце световода 1,5 - 2,0 мВ, непрерывный режим излучения. Курс ВЛОК состоял из ежедневных процедур на протяжении 10 дней с чередованием излучающих головок. Однократное время экспозиции при использовании излучающей головки с длиной волны 0,365 мкм – 5 мин, а при использовании излучающей головки с длиной волны 0,63 мкм – 15 минут. Процедуры выполнялись ежедневно без перерыва на выходные дни, в связи с чем наблюдается скорейшее купирование основных симптомов заболевания и сокращение сроков госпитализации.

Проведенное исследование способствует дальнейшей детализации представлений о механизмах действия внутривенного лазерного облучения крови на некоторые звенья патогенеза ревматоидного артрита; использованный комплекс исследований позволяет объективно оценивать эффективность лазерной терапии. Патогенетически

обоснованное применение внутривенного лазерного облучения крови позволяет уменьшить длительность сохранения клинических симптомов, способствует снижению уровня мелатонина и увеличению уровня кортизола, улучшению качества жизни больных ревматоидным артритом.

Результаты, полученные по итогам комплексного исследования и лечения больных ревматоидного артрита с применением внутривенного лазерного облучения крови используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней № 1, № 5 и ревматологическом отделении Клинической больницы Северо-Осетинской государственной медицинской академии при проведении лекционных и практических занятий для студентов, интернов, клинических ординаторов.

Методология и методы исследования. Научная методология исследования основывается на системном подходе и комплексном рассмотрении проблемы влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на некоторые патогенетические механизмы ревматоидного артрита. Методологической базой послужили труды отечественных и зарубежных авторов по теоретическим и практическим вопросам, касающимся ревматоидного артрита, их распространенности, причин и механизмов развития, методов лечения.

Диссертационная работа представляет собой прикладное научное исследование, решающее задачу повышения эффективности лечения больных ревматоидным артритом путем включения в комплексную терапию низкоинтенсивного лазерного излучения.

Объектом исследования явились 128 больных ревматоидным артритом в возрасте от 19 до 75 лет. Набор пациентов осуществлялся на базе ГБУЗ «Клинической больницы СОГМА» г. Владикавказа с 2012 по 2015 год. Предмет исследования – изучение влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на уровень мелатонина, кортизола и некоторые показатели микроциркуляции у больных ревматоидным артритом. Программа сбора материала включала в себя опрос пациентов, подписанное информированное согласие, изучение и анализ медицинских карт стационарного больного, результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, анализ слюны с целью определения мелатонина и кортизола методом ИФА, анализ и интерпретацию полученных данных с целью выявления изменений изучаемых показателей под влиянием внутривенного лазерного облучения крови.

Основные положения, выносимые на защиту

- Использование внутривенного лазерного облучения в комплексной терапии больных ревматоидным артритом оказывает положительное влияние на функциональное состояние гипофизарно-надпочечниковой системы.

- Включение лазерной терапии в комплексное лечение ревматоидного артрита приводит к уменьшению доли патологических типов микроциркуляции.

- Комплексная терапия ревматоидного артрита с использованием лазерного облучения крови повышает эффективность лечения и улучшает качество жизни пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность исследования подтверждается достаточным количеством больных (128 больных ревматоидным артритом, из них группа сравнения 32 пациента, основная группа 96 пациентов), параметрами исследования. Достоверность результатов не вызывает сомнений как по уровню самостоятельности выполнения исследований автором, так и по современности методов оценки изученных параметров, адекватной статистической обработке результатов исследования (использование пакета прикладных программ «STATISTICA», версия 7, применение t-критерия Стьюдента и коэффициента линейной корреляции Пирсона (r))

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных в ВАК Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных работ.

Получен патент на изобретение. № 2573998 «Способ лечения больных ревматоидным артритом».

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 11 юбилейной научной сессии "Актуальные проблемы медицины", приуроченной к 75-летию СОГ-МА (Владикавказ, 2013), и XIV научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием «Молодые ученые – медицине» (Владикавказ, 2014).

Апробация работы состоялась на совместном заседании сотрудников кафедр внутренних болезней № 1, № 3, № 5, центральной научно-исследовательской лаборатории государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, сотрудников I и II терапевтических отделений государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница скорой медицинской помощи» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия-Алания, ревматологического отделения КБ СОГМА и в ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.И.Павлова» МЗ РФ.

Структура диссертации. Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста, иллюстрирована 10 таблицами и 8 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, главы, содержащей результаты собственных исследований, обсуждение результатов, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 166 отечественных и 76 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной цели и задач в исследование было включено 128 человек с диагнозом ревматоидный артрит. Диагноз ревматоидного артрита устанавливали в соответствии с критериями ревматоидного артрита Американского колледжа ревматологов /Европейской лиги по борьбе с

ревматизмом (ACR/EULAR) 2010 года. Возраст больных, включенных в исследование, составил от 19 лет до 75 лет (средний возраст $50,3 \pm 3,2$ года). Из них мужчин было 12 (9,3%), женщин 116 (90,7%). Все больные, включенные в исследование, давали информированное согласие. Всем больным, включенным в исследование, в 1-2 день госпитализации и через 3-4 дня после окончания лечения проводилось клинико-лабораторное исследование по единой схеме, которое включало в себя: сбор и оценка жалоб, анамнеза жизни и болезни, общепринятые общеклинические исследования крови и мочи, ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, рентгенография органов грудной клетки, рентгенография кистей, УЗИ органов брюшной полости, почек, ЭхоКГ. Критериями не включения в исследование были: наличие заболеваний, сопровождавшихся выраженными явлениями сердечной, печеночной, почечной недостаточности, указания на перенесенный инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, онкопатология, заболевание системы крови, туберкулез легких, вирусные поражения печени.

Все больные случайным методом были разделены на две группы - контрольную (32 человека) и основную (96 человек). С целью получения средних нормальных величин исследуемых параметров мы обследовали 20 практически здоровых людей, которые составили группу сравнения. Эта группа по возрасту и полу была сопоставима с контрольной и с основной группами.

Больные контрольной группы получали только медикаментозную терапию с использованием базисных противовоспалительных препаратов. При этом в соответствии со стандартом лечения больных ревматоидным артритом назначался метотрексат 15 мг в неделю, фолиевая кислота 5 мг внутрь в неделю и мовалис 15 мг в сутки.

У больных основной группы наряду с медикаментозной терапией проводился курс внутривенной лазерной терапии. В исследование включались больные, не принимающие глюкокортикостероиды более 6 месяцев, для более достоверного определения уровня и кортизола.

Исследование состояния микроциркуляторного русла больных ревматоидным артритом проводилось лазерным анализатором капиллярного кровотока - ЛАКК-02 (НИИП «Лазма», Россия). Проводилось исследование в положении пациента лежа на спине, в состоянии полного физического и психического покоя. Область тыльной (наружной) поверхности левого предплечья в точке, расположенной по срединной линии на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей - зона Захарьина-Геда использовалась для оценки состояния периферического кровотока. Данная область является обобщающей для оценки состояния микроциркуляции, так как бедна артерио-венозными анастомозами в связи, с чем менее подвержена внешним воздействиям.

В области наружной поверхности левого предплечья датчик устанавливался с помощью специального фиксирующего устройства, обеспечивающего неподвижность положения световода.

В течение 3-х минут производилась запись кровотока пациента в состоянии покоя. После производилась окклюзионная проба. Компьютерной обработке подвергалась доплерограмма. Рассчитывались следующие параметры: показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратичное отклонение ПМ (СКО), коэффициент вариации периферического кровотока (K_V), dM - разница между исходным и минимальным кровотоком во время окклюзии, M_{min} - базальный уровень микроциркуляции, возникающий в процессе окклюзии, M_{max} - максимальный показатель реактивной гиперемии, РКК - резерв капиллярного кровотока. Изучалась амплитуда низкочастотных колебаний кровотока (LAF), высокочастотных колебаний кровотока (HAF), и пульсовых колебаний кровотока (ACF). Также определяли амплитуду сверхмедленных колебаний ($\Delta\alpha$), которая возникает при ритмической активности эндотелия сосудов.

Определение мелатонина в слюне (слюну собирали строго между 7 и 8 часами утра в пробирки SaliCapsSet, производства IBL International GmbH, Германия) проводилось с использованием набора BÜHLMANN Direct Saliva Melatonin ELISA (EKDSM), Швейцария, основанного на конкурентном иммуноферментном анализе, с использованием захватывающих антител (Ab).

Определение кортизола в слюне (слюну собирали строго между 7 и 8 часами утра в пробирки SaliCapsSet, производства IBL International GmbH, Германия) проводилось с использованием иммуноферментного набора для количественного определения кортизола (CORTISOL), Diagnostics Biochem Canada Inc (Канада), основанного на иммуноферментном анализе с использованием конкурентного связывания.

Курс внутривенной лазерной терапии проводился в первой половине дня с помощью аппарата лазерной терапии «Матрикс» с использованием двух излучающих головок КЛ ВЛОК - 365 для УФОК с длиной волны 0,365 мкм и КЛ ВЛОК - с длиной волны 0,63 мкм, мощностью излучения на конце световода 1,5 - 2,0 мВ, непрерывный режим излучения. Курс ВЛОК состоял из ежедневных процедур на протяжении 10 дней чередованием излучающих головок. Однократное время экспозиции при использовании излучающей головки с длиной волны 0,365 мкм - 5 мин, а при использовании излучающей головки с длиной волны 0,63 мкм - 15 минут. Процедуры выполнялись ежедневно без перерыва на выходные дни. Эффективность лазерной терапии оценивали на основании динамики изменения клинического статуса, показателей микроциркуляции.

Количественные показатели в группах исследования описывали с помощью средних значений (M), стандартной ошибки среднего (m), стандартного отклонения (SD). Качественные показатели описывали с указанием абсолютных и относительных частот признаков. Проверку законов распределения количественных показателей проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова.

Для выявления и подтверждения различий между двумя группами использовались следующие методы: в непараметрической статистике применялся ранговый критерий Вилкоксона-Манна-Уитни (U-критерий); в параметрической статистике при сравнении двух групп - t-критерий Стьюдента.

Для сравнения парных выборок при анализе динамического наблюдения за пациентами - определение показателя до и после воздействия, применяли парный t-критерий Стьюдента (в случае параметрической статистики) и парный критерий Вилкоксона (в случае непараметрической статистики). Для сравнения частот применялся χ^2 -критерий Пирсона. За пороговый уровень значимости статистических критериев принимали значение $p < 0,05$.

Для расчёта корреляций применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R) для численных переменных. При проведении расчетов использовалась широко известная программа STATISTICA 7.0. С помощью Microsoft Graph 7.0 проводилось построение графиков.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику мелатонина и кортизола у больных ревматоидным артритом

Для оценки гипофизарно-надпочечниковой системы нами исследовалось содержание мелатонина и кортизола в слюне больных ревматоидным артритом.

Проведя более углубленный анализ полученных данных, все больные основной и контрольной групп в зависимости от длительности заболевания были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу включались больные с длительностью заболевания менее 5 лет (в среднем 3,5 года), во вторую подгруппу включались больные с длительностью заболевания более 5 лет (в среднем 8,4 года).

Как видно из таблицы 1, в обеих исследуемых группах как в основной, так и в контрольной группах до лечения уровень мелатонина был в пределах нормы, уровень кортизола в сравнении с нормой в обеих подгруппах до лечения снижен: у больных, страдающих ревматоидным артритом менее 5 лет в основной $2,75 \pm 0,11$, контрольной - $2,86 \pm 0,26$ ($p < 0,01$); у больных, страдающих ревматоидным артритом более 5 лет в основной - $1,44 \pm 0,11$, контрольной - $1,64 \pm 0,26$ ($p < 0,05$) что свидетельствует о снижении секреции кортизола по мере увеличения длительности заболевания.

По результатам, полученным после включения в терапию НИЛИ, выявлены следующие данные: у больных с длительностью заболевания менее 5 лет уровень кортизола повысился с $2,75 \pm 0,11$ до $6,08 \pm 0,08$ нг/мл ($p < 0,001$), у больных же с длительностью заболевания более 5 лет уровень кортизола повысился с $1,44 \pm 0,11$ до $4,22 \pm 0,08$ нг/мл ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе после лечения достоверное повышение уровня кортизола отмечено нами только в подгруппе больных с длительностью заболевания до 5 лет и составило $3,21 \pm 0,16$ ($p < 0,05$). В первой подгруппе прирост уровня кортизола более выражен, чем во второй подгруппе, что возможно связано со снижением стимулирующего эффекта НИЛИ на надпочечники по мере увеличения длительности заболевания. В контрольной же группе даже у больных, страдающих ревматоидным артритом менее 5 лет, прирост составил всего $0,35$ нг/мл. Обращает на себя внимание также тот факт, что, несмотря на достоверное возрастание уровня кор-

тизола после лечения его значения не достигают значений нормы ни в основной, ни в контрольной группах.

Таблица 1. Динамика показателей мелатонина и кортизола в слюне у больных ревматоидным артритом в зависимости от длительности заболевания до и после лечения

	Подгруппы	Основная группа (n=96)		Контрольная группа (n=32)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Мелатонин (N-6±2 пг/мл)	I	4,03±0,06	1,55±0,08***	4,18±0,09	3,85±0,04*
	II	5,06±0,06 [#]	1,83±0,08***	4,95±0,09	4,65±0,04*
Кортизол (N- 15,5±5,5 нг/мл)	I	2,75±0,11☼☼	6,08±0,08***	2,86±0,26☼☼	3,21±0,16*
	II	1,44±0,11 ^{###} ☼☼	4,22±0,08*** ^{###}	1,64±0,26 ^{###} ☼☼	2,14±0,16 ^{###}

*-p<0,05; ** - p<0,01; ***- p<0,001 различия до и после лечения в группах

#-p<0,05; ##-p<0,01;###-p<0,001 –различие внутри групп☼-p<0,05;☼☼-p<0,01;☼☼☼- p<0,001 -сравнение с нормой

Таким образом, включение ПИЛИ в комплексную терапию ревматоидного артрита сопровождается достоверным снижением уровня мелатонина в I подгруппе с 4,03±0,06 до 1,55±0,08 пг/мл(p<0,001), во II подгруппе с 5,06±0,06 до 1,83±0,08 (p<0,001), что по нашему мнению с учетом способности мелатонина стимулировать секрецию провоспалительных цитокинов, свидетельствует о снижении активности воспалительного процесса при ревматоидном артрите.

В основной группе под влиянием ПИЛИ уровень кортизола после лечения высокодостоверно повышается независимо от длительности заболевания в I подгруппе с 2,75±0,11 до 6,08±0,08 нг/мл(p<0,001), во II подгруппе с 1,44±0,11 до 4,22±0,08 нг/мл (p<0,001), тогда как в контрольной группе после лечения отмечается достоверный прирост уровня кортизола лишь в группе больных, страдающих ревматоидным артритом до 5 лет и составляет 0,35 нг/мл (p<0,05). При этом следует отметить тот факт, что в контрольной группе процент прироста уровня кортизола остается значительно ниже, чем в основной группе. Уровень же кортизола после лечения достоверно повышается независимо от длительности заболевания, что с учетом его противовоспалительного действия следует оценивать, как положительное действие ПИЛИ.

Влияние внутривенного лазерного облучения крови на показатель активности DAS₂₈ у больных ревматоидным артритом

Одним из показателей активности процесса при ревматоидном артрите является индекс DAS₂₈. Значение индекса DAS₂₈ более 5,1 указывает на высокую активность заболевания, менее 3,2 - на низкую активность заболевания, а менее 2,6 - на ремиссию.

Больные как основной, так и контрольной группы были подразделены нами на две подгруппы. В первую подгруппу включались больные с длительностью заболевания менее 5 лет (в среднем 3,5 года), во вторую подгруппу включались больные с длительностью заболевания более 5 лет (в среднем 8,4 года). Полученные данные представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, до лечения в обеих исследуемых подгруппах как в основной, так и в контрольной группах показатель DAS₂₈ соответствует высокой степени активности заболевания и составляет в первой подгруппе 5,78±0,06, а во второй подгруппе 5,68±0,06.

Таблица 2. Динамика показателя DAS₂₈ у больных ревматоидным артритом до и после лечения.

Показатель	Подгруппы	Основная группа (n=96)		Контрольная группа (n=32)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
DAS ₂₈	I	5,78±0,06	2,47±0,07***	5,73±0,06	3,19±0,04*
	II	5,68±0,06 [#]	2,69±0,07***	5,69±0,06	3,86±0,04*

*-p<0,05;**- p<0,01;*** - p<0,001 различия до и после лечения в группах

После лечения в основной группе независимо от длительности заболевания нами отмечалось высокодостоверное снижение показателя степени активности DAS₂₈, что соответствовало ремиссии заболевания, тогда как в контрольной группе нами было отмечено снижение активности заболевания, соответствовавшее низкой степени заболевания.

Динамика показателя DAS₂₈ у больных ревматоидным артритом на фоне проводимой терапии представлена в таблице 2.

После лечения в основной группе, по данным индекса DAS₂₈, наступление ремиссии отмечено у 39 человек (39,7%), первая степень активности отмечалась у 39 (39,7%) пациентов, у 22 больных (22,5%) отмечена вторая степень активности. В контрольной же группе, по данным индекса DAS₂₈, наступление ремиссии отмечено всего лишь у 5 (15,7%) человек, первая степень активности была выявлена у 8 человек (25%), но преобладающее число больных в этой группе все же составили больные со второй степенью активности - 19 пациентов (59,3%).

Таким образом, независимо от длительности заболевания включение НИШИ в комплексную терапию ревматоидного артрита сопровождается достоверным и более выраженным снижением активности заболевания, тогда как в контрольной группе снижение активности носит менее выраженный характер.

Влияние внутривенного лазерного облучения крови на показатели микроциркуляции у больных ревматоидным артритом

Для оценки состояния кровотока в микрососудах в последние годы все чаще применяется методика лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), позволяющая оценить состояние кровотока на капиллярном уровне, регистрация кровотока в микроциркуляторном русле позволяет также оценить эффективность проводимого лечения. При проведении лазерной доплеровской флоуметрии у исследуемых пациентов были выявлены следующие гемодинамические типы микроциркуляции (таблица 3).

Среди больных основной группы до лечения преобладали лица с застойно - стазическим типом микроциркуляции 56 пациентов (58,3%). Возникновение застойно-стазического типа микроциркуляции обусловлено функциональным и структурным разрежением микроциркуляторного русла. Спастический тип микроциркуляции наблюдается у 28 пациентов (29,1%), а нормоциркуляторный тип у 12 пациентов (12,6%). В возникновении спастического типа микроциркуляции решающее значение придается снижению притока крови в микроциркуляторное русло за счет спазма приносящих микрососудов.

Среди больных контрольной группы также преобладали лица с застойно - стазическим типом - 16 пациентов (50%); спастический тип микроциркуляции выявлен у 12 пациентов (37,5%), и нормоциркуляторный тип у 4 пациентов (12,5%). Таким образом, у больных ревматоидным артритом выявлены различные гемодинамические типы с достоверным преобладанием застойно-стазического и спастического типов микроциркуляции.

После проведенного лечения произошло перераспределение гемодинамических типов микроциркуляции. В основной группе после лечения возросло число пациентов с НГТМ до 58 (60,4%) за счет уменьшения числа пациентов с ЗСГТМ до 24 (25%) и СГТМ до 14 (14,6%).

В контрольной же группе после лечения никаких существенных изменений в структуре гемодинамических типов микроциркуляции не произошло и преобладали застойно-стазический (37,5%) и спастический (43,8%) типы. Число пациентов с ЗСГТМ составило 12 (37,5%), со СГТМ 14 (43,8%), и НГТМ 6 (18,7%). Изменение структуры гемодинамических типов микроциркуляции после лечения у пациентов с ревматоидным артритом в основной группе произошло за счет разрешения застойно - стазических явлений и уменьшением спастического влияния факторов, вызывающих вазоконстрикцию.

Таблица 3. Гемодинамические типы микроциркуляции у больных ревматоидным артритом до и после лечения

Гемодинамические типы	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Застойно-стазический	56 (58,3%)	24 (25%)	16 (50%)	12 (37,5%)
Спастический	28 (29,1%)	14 (14,6%)	12 (37,5%)	14 (43,8%)
Нормоциркуляторный	12 (12,6%)	58 (60,4%)	4 (12,5%)	6 (18,7%)

Анализ динамики амплитудно – частотного спектра до и после лечения у больных ревматоидным артритом выявил следующие изменения (таблица 4). Амплитуда сверхмедленных колебаний ($A\alpha$) возникает при ритмической активности эндотелия сосудов и косвенно характеризует активность эндотелия на уровне капилляров. До лечения амплитуда сверхмедленных колебаний ($A\alpha$) повышалась в обеих группах и подгруппах, однако, повышение амплитуды сверхмедленных колебаний в первой подгруппе основной группы носило недостоверный характер, составив $0,24 \pm 0,09$ перф. ед., тогда как во второй подгруппе основной группы отмечалось достоверное повышение активности сверхмедленных колебаний до $1,29 \pm 0,06$ перф. ед. ($p < 0,001$), что носит компенсаторный характер и косвенно указывает на дисфункцию эндотелия, которая возрастает с длительностью заболевания.

Как видно из таблицы 6 до лечения показатель амплитуды медленных колебаний (ALF) в первой подгруппе ни в основной, ни в контрольной группе достоверно не отличался от показателя нормы, тогда как во второй подгруппе как в основной $2,82 \pm 0,2$ ($p < 0,001$), так и в контрольной $2,55 \pm 0,1$ ($p < 0,001$) группах увеличение было достоверным и характеризовало компенсаторное повышение вазомоторной активности микрососудов в ответ на ухудшение кровотока.

До лечения амплитуда дыхательных движений в первой подгруппе достоверно не отличалась от показателей здоровых ни в основной, ни в контрольной группе составив соответственно $0,25 \pm 0,03$ перф. ед. и $0,27 \pm 0,07$ перф. ед.

Во второй подгруппе до лечения отмечается увеличение амплитуды дыхательных движений как у больных основной группы, так и у больных контрольной группы. Увеличение амплитуды дыхательных движений по мере увеличения длительности заболевания свидетельствует о нарастании застойных явлений в микроциркуляторном русле.

До лечения в обеих подгруппах основной и контрольной группы нами отмечено повышение амплитуды нулевых колебаний (ACF), при этом во второй подгруппе отмечается достоверное по сравнению с группой здоровых повышение амплитуды

пульсовых колебаний, что может свидетельствовать о компенсаторном увеличении притока крови в микроциркуляторное русло.

Таблица 4. Динамика амплитудно – частотного спектра доплерограмм у больных РА

Параметры МЦ	Здоровые (n=20)	Группы	Основная группа(n=96)		Контрольная группа(n=32)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Aα	(0,21±0,08 перф. ед.)	I	0,24±0,09	0,17±0,03	0,51±0,09 [#]	0,22±0,07 ^{**}
		II	1,29±0,06 ^{###}	0,24±0,06 ^{***}	1,19±0,02 ^{###}	1,15±0,08
ALF	(1,07±0,08 перф. ед.)	I	1,19±0,09	0,96±0,02 ^{**}	1,21±0,18	1,13±0,1
		II	2,82±0,2 ^{###}	1,35±0,07 ^{***}	2,55±0,1 ^{###}	2,32±0,12
ANF	(0,21±0,01 перф. ед.)	I	0,25±0,03	0,19±0,04	0,27±0,07	0,17±0,08
		II	0,43±0,05 ^{###}	0,23±0,03 ^{***}	0,36±0,03	0,22±0,08
ACF	(0,16±0,02 перф. ед.)	I	0,34±0,04	0,14±0,02	0,38±0,06	0,19±0,03
		II	1,17±0,03 ^{###}	0,18±0,07 ^{***}	1,16±0,03 ^{###}	0,94±0,06 [*]

^{*}p<0,05; [#]p<0,01; ^{###}p<0,001 - различия с группой здоровых.

^{*}p<0,05, ^{**}p < 0,01; ^{***}p < 0,001 - различия до и после лечения в пределах одной группы.

Данные таблицы 4 свидетельствуют, что после лечения отмечаются разнонаправленные изменения показателей амплитудно – частотного спектра у больных ревматоидным артритом.

Так, амплитуда сверхмедленных колебаний (Aα) после лечения в обеих подгруппах основной и контрольной групп снижается и достигает показателей здоровых. Однако, только в первой подгруппе контрольной группы и во второй подгруппе основной группы это снижение носит статистически достоверный характер.

После лечения показатель амплитуды низкочастотных колебаний (ALF) достоверно снизился и достиг показателя нормы только в первой подгруппе основной группы, тогда как в первой подгруппе контрольной группы это снижение носит недостоверный характер и не достигает значений нормы.

Во второй подгруппе и в основной и в контрольной группах отмечается аналогичная картина. Но при этом обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на достоверное снижение в основной группе, это снижение, так же как и снижение амплитуды низкочастотных колебаний в контрольной группе не достигает значений нормы,

что свидетельствует о сохраняющемся нарушении транскапиллярного кровотока по мере увеличения длительности заболевания.

После лечения амплитуда пульсовых колебаний (АСФ) снизилась до значений нормы в первой подгруппе и основной и контрольной группы. Во второй подгруппе в обеих группах отмечается снижение амплитуды пульсовых колебаний, но только у больших основной группы это снижение носило статистически достоверный характер и достигло значений нормы, тогда как в контрольной группе это снижение было статистически недостоверным и не достигло показателя нормы.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о различных нарушениях на уровне микроциркуляторного русла, что согласуется с мнением других авторов (Запругасва М.Б., 2004; Габараева Л.Н., 2008; Кулова Л.А., 2015) а также о наличии у больших ревматоидным артритом изменений амплитудно – частотного спектра доплерограммы. Результаты нашего исследования позволяют нам утверждать, что включение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексную терапию больших ревматоидным артритом приводит к достоверному улучшению состояния микроциркуляторного русла независимо от исходного типа нарушений гемодинамики, сопровождается положительным влиянием на динамику амплитудно - частотного спектра внутривенного лазерного излучения в комплексном лечении больших ревматоидным артритом и является патогенетически обоснованным.

Влияние внутривенного лазерного облучения крови на качество жизни у больных ревматоидным артритом

Ревматоидный артрит является хроническим прогрессирующим заболеванием, воздействующим на все составляющие качества жизни человека: на физическое, психологическое и социальное функционирование. Боль, слабость и выраженные функциональные ограничения приводят к ухудшению физического состояния больных, а хроническое прогрессирующее течение, ранняя потеря трудоспособности и инвалидизация вызывают проблемы психологического характера и ограничение социальной активности. Существенное влияние на самочувствие больных оказывают побочные эффекты и осложнения вследствие проводимого лечения. Необходимость длительного приема лекарств, иногда неэффективность лечения и вынужденная смена терапии негативно влияют на психологическое состояние больных.

Одним из инструментов, позволяющим определить качество проводимой терапии, является опросник качества жизни SF-3. Методология изучения качества жизни, в отличие от традиционных подходов к оценке состояния больного и определению эффективности лечения, позволяет оценить все составляющие компоненты здоровья. Общепринятые клинические, лабораторные и инструментальные показатели не позволяют получить информацию о том, насколько под воздействием заболевания и лечения страдает психологическое здоровье, и насколько больной социально дезадаптирован.

Динамика показателей качества жизни у больных ревматоидным артритом по данным опросника SF-36 представлена в таблице 5. Как видно из данных таблицы 5 до лечения в обеих группах отмечается исходное снижение качества жизни по сравнению с группой здоровых. Преимущественно снижалось психическое здоровье (56 ± 7 в основной группе ($p < 0,001$) и 57 ± 8 в контрольной группе ($p < 0,001$)), эмоциональное функционирование (62 ± 10 в основной группе ($p < 0,001$) и 64 ± 10 контрольной группе ($p < 0,01$)), жизненная активность (60 ± 5 в основной группе ($p < 0,001$) и 58 ± 7 в контрольной группе ($p < 0,001$)).

Таблица 5. Динамика качества жизни по данным опросника SF – 36 у больных ревматоидным артритом до и после лазерной терапии.

Показатели	Здоровые	Группы пациентов			
		Основная группа		Контрольная группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
RF-физическое функционирование	100	$68 \pm 6^{***}$	86 ± 5	$67 \pm 10^{\#}$	79 ± 6
RP-ролевое функционирование	100	$70 \pm 10^{***}$	$96 \pm 4^{**}$	$71 \pm 9^{**}$	81 ± 10
BP-интенсивность боли	100	$70 \pm 4^{***}$	$85 \pm 6^*$	$68 \pm 7^{***}$	77 ± 11
GH-общее состояние здоровья	100	$71 \pm 5^{***}$	$89 \pm 7^*$	$71 \pm 5^{***}$	74 ± 6
VI-жизненная активность	100	$60 \pm 5^{***}$	$75 \pm 5^*$	$58 \pm 7^{***}$	62 ± 5
SF-социальное функционирование	100	$70 \pm 7^{**}$	$91 \pm 5^*$	$69 \pm 6^{**}$	79 ± 10
RE-эмоциональное функционирование	100	$62 \pm 10^{***}$	$95 \pm 5^*$	$64 \pm 10^{\#}$	75 ± 12
MHI-психическое здоровье	100	$56 \pm 7^{***}$	$79 \pm 9^*$	$57 \pm 8^{***}$	64 ± 7
PSI – суммарные измерения физического здоровья	100	$73 \pm 6^{***}$	$92 \pm 5^*$	$74 \pm 8^{***}$	81 ± 8
MSH-суммарные измерения психологического здоровья.	100	$64 \pm 7^{***}$	$84 \pm 6^*$	$61 \pm 8^{***}$	71 ± 8

[#] $p < 0,05$, ^{**} $p < 0,01$, ^{***} $p < 0,001$ - по сравнению с нормой

*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$ различия до и после лечения в пределах одной группы

После лечения в основной группе отмечается достоверная положительная динамика. Так психическое здоровье с 56 ± 7 в основной группе возросло до 79 ± 9 ($p < 0,001$); в контрольной же группе улучшение показателя психического здоровья носит статистически недостоверный характер (57 ± 8 до 64 ± 7 $p > 0,05$). Эмоциональное функционирование с 62 ± 10 в основной группе возросло до 95 ± 5 ($p < 0,001$), в контрольной

группе с 64 ± 10 до 75 ± 12 ($p < 0,01$), жизненная активность с 60 ± 5 до 75 ± 5 в основной группе ($p < 0,05$) и с 58 ± 7 до 62 ± 5 в контрольной группе.

Таким образом, на качество жизни больного существенное влияние оказывают как заболевание, так и проводимое лечение. В основной группе больных после проведенной комбинированной терапии с использованием внутрисосудистого лазерного излучения крови показатели качества жизни достоверно улучшились, тогда, как на фоне традиционной медикаментозной терапии улучшение качества жизни нами не было выявлено.

Клиническая эффективность лазерной терапии в комплексном лечении больных ревматоидным артритом.

У всех обследованных больных для проведения объективного сравнительного анализа эффективности лечения оценивалась динамика клинических проявлений ревматоидного артрита, с оценкой количества воспаленных суставов, артралгии, утренней скованности, суставного индекса Ричи.

Динамика клинических показателей у больных ревматоидным артритом до и после лечения представлена в таблице 6.

Таблица 6. Клинические показатели

Показатели	Степень активности				
	Подгруппы	Основная группа		Контрольная группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Суставной индексе Ричи (балл)	I	$23,9 \pm 1,7$	$14,9 \pm 1,8^{***}$	$25,9 \pm 1,5$	$22,8 \pm 1,4$
	II	$25,2 \pm 1,7$	$15,3 \pm 1,8^{***}$	$26,1 \pm 1,5$	$23,1 \pm 1,4$
Артралгия (балл)	I	$2,2 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,2^{***}$	$2,3 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$
	II	$2,4 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,2^{***}$	$2,5 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$
Утренняя скованность (час.)	I	$2,8 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,3^{***}$	$2,9 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,3$
	II	$2,9 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,3^{***}$	$2,8 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,3$
Количество воспаленных суставов	I	$23,5 \pm 1,9$	$9 \pm 1,8^{***}$	$24,5 \pm 1,7$	$19,5 \pm 1,8^*$
	II	$25 \pm 1,9$	$9,5 \pm 1,8^{***}$	$24 \pm 1,7$	$18,8 \pm 1,8^*$

*- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$ ***- $p < 0,001$ различия до и после лечения в пределах одной группы

На основании данных, представленных в таблице 7, можно утверждать, что до лечения у обследованных больных как первой, так и второй подгрупп и в основной и в контрольной группах отмечался выраженный болевой синдром, о чем свидетельствуют высокие баллы индекса Ричи и баллы, отражающие артралгию. Так, в основной группе у больных, страдающих ревматоидным артритом менее 5 лет, суставной индекс составил $23,9 \pm 1,7$, а у больных, страдающих ревматоидным артритом более 5 лет, составил $25,2 \pm 1,7$. В контрольной группе $25,9 \pm 1,5$ и $26,1 \pm 1,5$ соответственно. После лечения в обеих группах независимо от длительности заболевания нами выявлено одностороннее снижение индекса Ричи. В основной группе после лечения снижение индекса Ричи отражающее артралгию, носило статистический достоверный ха-

рактик, тогда как в контрольной группе это снижение имеет статистический несомненный характер. Так, в основной группе суставной индексе Ричи снизился в первой подгруппе с $23,9 \pm 1,7$ до $14,9 \pm 1,8$ ($p < 0,001$), во второй подгруппе с $25,2 \pm 1,7$ до $15,3 \pm 1,8$ ($p < 0,001$), а в контрольной группе с $25,9 \pm 1,5$ до $22,8 \pm 1,4$ ($p > 0,05$), с $26,1 \pm 1,5$ до $23,1 \pm 1,4$ ($p > 0,05$) соответственно.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что включение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексную терапию больных ревматоидным артритом способствует более быстрому купированию болевого синдрома, сокращению времени утренней скованности, уменьшению числа воспаленных и болезненных суставов, что сопровождается улучшением качества жизни пациентов независимо от длительности заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Использование внутривенного лазерного облучения крови в комплексной терапии ревматоидного артрита способствует достоверному снижению уровня провоспалительного гормона мелатонина ($p < 0,01$) и достоверному увеличению уровня противовоспалительного гормона кортизола ($p < 0,001$).
2. Внутривенное лазерное облучение крови способствует нормализации показателей микроциркуляции, что выражается в уменьшении доли патологических типов микроциркуляции за счет устранения спастических и застойно - стазических явлений в микроциркуляторном русле.
3. Выявлены положительная корреляционная связь между мелатонином и показателем активности DAS-28 ($r = 0,53$; $p = 0,05$), количеством воспаленных суставов ($r = 0,51$ $p = 0,45$), утренней скованностью ($r = 0,49$; $p = 0,028$); отрицательная корреляционная связь между кортизолом и показателем активности DAS-28 ($r = -0,57$; $p = 0,001$), количеством воспаленных суставов ($r = -0,87$; $p = 0,001$), утренней скованностью ($r = -0,76$; $p = 0,011$), что подтверждает патогенетическую роль мелатонина, кортизола в течении ревматоидного артрита.
4. Включение ВЛОК в комплексное лечение больных ревматоидного артрита значительно повышает качество жизни больных, способствует более быстрому купированию основных симптомов заболевания, уменьшает продолжительность стационарного лечения больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать низкоинтенсивное лазерное излучение с целью коррекции обнаруженных нарушений глюкокортикоидной недостаточности надпочечников, микроциркуляторных расстройств у больных ревматоидным артритом.
2. Рекомендовано использование внутривенного лазерного облучения крови с чередованием через день излучающей головки КЛ – ВЛОК, с длиной волны 0,635 нм, мощностью на выходе световода 1,5-2,0 мВт – в течение 15 минут, и лазерной головки КЛ-ВЛОК-365 с длиной волны 0,365 нм, мощностью на выходе одноразового световода 1,0 мВт – в течение 5 минут, в течение 10 дней для улучшения качества терапии и жизни больных с ревматоидным артритом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нартикоева З. Д. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и некоторые показатели микроциркуляции у больных ревматоидным артритом / Н.М. Бурдули, З.Д.Нартикоева//

Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. – 2014. – Т. 2, № 3, приложение 1. – С. 48.

2. Нартикоева З. Д. Способ лечения больных ревматоидным артритом/ Н.М. Бурдули, З.Д. Нартикоева //Молодые ученые в решении актуальных проблем науки. Материалы VI международной научно- практической конференции Владикавказ 19 июня 2015 года С 158-161.

3. Нартикоева З.Д. Влияние внутривенной лазерной терапии на динамику мелатонина, кортизола и качество жизни у больных ревматоидным артритом/ Н.М. Бурдули, З.Д. Нартикоева // **Лазерная медицина**. -2015. - № 4 - С. 36-38.

4. Нартикоева З.Д. Динамика показателей микроциркуляторного русла у больных ревматоидным артритом под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения крови/ Н.М. Бурдули, З.Д. Нартикоева // **Вестник новых медицинских технологий**. – 2016. – Т. 23, № 1. – С. 134-141.

5. Нартикоева З. Д. Коррекция показателей мелатонина, кортизола и показатель активности Das_{28} у больных ревматоидным артритом / Н.М. Бурдули, З.Д. Нартикоева //Молодые ученые – медики: Материалы XIV научной конференции молодых ученых и специалистов Владикавказ 22-23 мая 2015 года с. 168-173.

6. Бурдули Н.М., Нартикоева З.Д. //Влияние внутривенной лазерной терапии на динамику мелатонина, кортизола и некоторые показатели микроциркуляции у больных ревматоидным артритом.// **Лазерная медицина**. -2017. - № 2 - С. 12-18.

7. Патент 2573998 Российская Федерация. МПК А61Р19/02. Способ лечения больных ревматоидным артритом / Бурдули Н.М., Нартикоева З.Д.; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО СОГМА Минздрава России. - № 2014127959/14, заявл. 08.07.2014; опубл. 23.12.2015.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРА - Американская ревматологическая ассоциация;
АЦЦП - антитела к цитруллин - содержащему пептиду
ВЛОК-внутривенное лазерное облучение крови
ГГН - гипоталамус-гипофиз-надпочечники
ГТМ- гемодинамический тип микроциркуляции
ЗСГТМ - застойно-статический гемодинамический тип микроциркуляции
ИФА - иммуноферментный анализ
К – кортизол
ЛДФ-лазерная доплеровская флоуметрия
ЛТ-лазерная терапия
МЛГ- мелатонин
МЦ - микроциркуляция
НГТМ –нормоциркуляторный гемодинамический тип микроциркуляции
НИИЛ-низкоинтенсивное лазерное излучение
НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты
РА-ревматоидный артрит
РФ - ревматоидный фактор
СГТМ-спастический гемодинамический тип микроциркуляции

9/

Сдано в набор 22.10.2018г. Подписано в печать 29.10.2018г.
Гарнитура Таймс. Печать трафаретная. Формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 1,25. Тираж 100 экз. Заказ № 1824.

Типография ООО ШПКП «МАВР», Лицензия Серия ПЦ №01107,
362002, г. Владикавказ, ул. Августовских событий, 8,
тел. 53-64-50, 8-918-706-55-11
tip_mavr@mail.ru