

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Нарतिकоева Зарема Джемалиевна

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

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
профессор Бурдули Н.М.

Владикавказ 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава I. Современное состояние проблемы ревматоидного артрита (обзор литературы)	11
1.1. Ревматоидный артрит: современный взгляд на этиологию, патогенез	11
1.2. Роль мелатонина при ревматоидном артрите	13
1.3. Роль кортизола при ревматоидном артрите	15
1.4. Микроциркуляторные нарушения при ревматоидном артрите	17
1.5. Принципы современного лечения ревматоидного артрита	19
1.6. Современные принципы применения лазерной терапии в клинической медицине... ..	25
<i>Глава II. Материалы и методы обследования.....</i>	32
2.1. Общая характеристика больных	32
2.2. Методы исследования	35
2.3. Методика проведения лазерной терапии... ..	37
2.4. Статистическая обработка результатов	38
Глава III. Результаты собственных исследований	40
3.1. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику мелатонина и кортизола у больных ревматоидным артритом	40
3.2. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на показатель активности DAS- 28 у больных ревматоидным артритом	44
3.3. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на показатели микроциркуляции у больных ревматоидным артритом	46
3.4. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на качество жизни у больных ревматоидным артритом	55

Глава IV. Клиническая эффективность лазерной терапии в комплексном лечении больных ревматоидным артритом	58
Глава V. Взаимосвязь между исследуемыми	показателями
.....
71	
Обсуждение результатов	76
Выводы	90
Практические рекомендации	91
Список сокращений	92
Список литературы	93

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Ревматоидный артрит (РА) – это системное заболевание соединительной ткани неясной этиологии со сложным аутоиммунным патогенезом, характеризующееся поражением мелких суставов и системным воспалительным поражением внутренних органов. На сегодняшний день ревматоидный артрит считается заболеванием с 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.

В популяции распространенность ревматоидного артрита превышает 1,0%. За последние несколько лет среди наших соотечественников возросло число больных с ревматоидным артритом на 6%, а так же увеличился рост и в общей структуре первичной инвалидизации населения. По результатам материалов специализированных ревматологических экспертных комиссий у четверти больных причиной инвалидности является ревматоидный артрит, при этом наиболее часто заболевание выявляют в 40 – 50 лет, т.е. у лиц трудоспособного возраста. Снижение, а затем и вовсе возможность трудиться и выполнять обычные бытовые обязанности является одинаково обременительной для больного и его семьи.

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», являющийся важным диагностическим критерием заболевания. Нейроэндокринные нарушения играют важную роль в образовании этого

характерного симптома, которые при данной патологии предположительно отражают суточные колебания концентраций медиаторов иммуновоспалительных процессов. Максимальная концентрация медиаторов соответствует колебаниям гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и совпадает с клиническим проявлением симптомов заболевания. За счет управления выработки цитокинов, в основном, мелатонин оказывает влияние на иммунную систему, при этом отмечается повышение продукции провоспалительных цитокинов, в свою очередь мощным противовоспалительным действием обладает кортизол, который подавляет зачастую воспалительный процесс. Во многих работах показано, что ревматоидный артрит сопровождается снижением синтеза кортизола, что дает основания полагать о наличии у данной группы пациентов надпочечниковой недостаточности[6,7,13,20,21,34,49,102,128,185,205].

На протяжении многих лет осуществляется лечение ревматоидного артрита медикаментозными методами, которые могут сопровождаться возникновением выраженных побочных эффектов, что всегда приводит к не желаемому результату.

В лечении ревматоидного артрита в настоящее время используются наряду с болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами 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 определено, что низкоинтенсивное лазерное излучение оказывает противовоспалительный эффект, способствует устранению нарушений в иммунной системе, изменяются прокоагулянтные, антикоагулянтные и фибринолитические свойства крови, повышается

неспецифическая резистентность организма. Лазерная терапия оказывает противовоспалительное, обезболивающее действие на суставы, активизирует метаболизм клеток, стимулирует восстановительные процессы. Положительный эффект лазерной терапии выражается противовоспалительным действием. А также характеризуется улучшением восстановительных процессов (улучшение объема движений в суставе, уменьшение крепитации), микроциркуляции, обменных процессов [6,23,24,25,31,38,51,54,68,79,83,84,93,103,119,184,212].

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

В этой связи целью нашего исследования была оценка влияния низкоинтенсивного лазерного облучения крови на уровень мелатонина, кортизола и некоторые показатели микроциркуляции у больных ревматоидным артритом.

Для осуществления назначенной цели установлены следующие задачи исследования:

1. Произвести оценку воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения на динамику мелатонина у больных ревматоидным артритом.
2. Изучить динамику уровня кортизола у больных ревматоидным артритом до и после лазерной терапии.
3. Установить влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на показатели микроциркуляции у больных РА.
4. Выявить влияние лазерного облучения крови на динамику качества жизни.
5. Обосновать использование лазерного облучения крови в комплексном лечении больных РА патогенетически.

Научная новизна работы

Впервые проведено комплексное изучение воздействия внутривенного лазерного облучения крови на уровень мелатонина, кортизола некоторые показатели микроциркуляции (показатель микроциркуляции (ПМ),

среднеквадратичное отклонение ПМ (СКО), коэффициент вариации периферического кровотока (KV), 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 (ALF), высокочастотных колебаний кровотока (AHF), и пульсовых колебаний кровотока (ACF). Исследовалась также сверхмедленные колебания - ($A\alpha$), появляющиеся при ритмической активности эндотелия сосудов) у больных ревматоидным артритом. Доказана возможность применения внутривенного лазерного облучения крови для нормализации гормональных нарушений у больных ревматоидным артритом. На достаточном клиническом материале показано улучшение состояния микроциркуляторного русла под воздействием комплексного лечения с внутривенным лазерным облучением крови.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование позволяет не только раскрыть некоторые механизмы действия внутривенного лазерного облучения, но и патогенетически обосновать применение НИЛИ в комбинированной терапии больных ревматоидным артритом. Используемый комплекс лечебных мероприятий позволяет уменьшить длительность сохранения клинических симптомов, способствует снижению уровня мелатонина и увеличению уровня кортизола, улучшению качества жизни больных ревматоидным артритом.

Полученные по итогам научного исследования данные используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней №1, №5 СОГМА, а также в лечебном процессе в ревматологическом отделении КБ СОГМА.

Издано одно информационное письмо в Министерство Здравоохранения РСО - Алании.

Методология и методы исследования

На основании комплексного подхода и системной оценки воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения на ряд патогенетических механизмов (иммунных, нейроэндокринных) ревматоидного артрита и базируется научная методология исследования. Проведенное исследование, основывается на отечественных и зарубежных исследованиях.

Представленная диссертационная работа демонстрирует прикладной научный труд, помогающий решить задачу подъема эффективности лечения больных ревматоидного артрита благодаря введению в комбинированное лечение низкоинтенсивного лазерного излучения.

Было исследовано 128 пациентов различных возрастных категорий. Исследование проводилось в клинической больнице «СОГМА» г. Владикавказа с 2012 по 2015 год. Объектом изучения явилось влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на уровень мелатонина, кортизола и некоторые показатели микроциркуляции у больных ревматоидного артрита.

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.

Личный вклад автора в исследование

Диссертантом определены основные цели и задачи работы, лично проведен анализ современной литературы по теме диссертации и составлен обзор литературы. Автор самостоятельно проводила сбор и анализ жалоб обследуемых, анамнестических данных, выполняла сбор исследуемого материала до и после лечения, проводила 10 дневный курс низкоинтенсивного лазерного излучения. Курировала больных в течение всего времени наблюдения, участвовала в проведении лабораторных и инструментальных исследований. Проведены статистическая обработка и анализ полученных данных, на основе которых сделаны достоверные, обоснованные выводы и предложены практические рекомендации.

Практическое использование полученных результатов

Полученные результаты комплексного исследования и лечения пациентов с ревматоидным артритом с включением внутривенного лазерного облучения крови введены в работу ревматологического отделения клинической больницы СОГМА и учебный процесс на кафедре внутренних болезней № 5 ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России.

Публикации и апробация работы

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

Получен 1 патент на изобретение.

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

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Ревматоидный артрит: современный взгляд на этиологию, патогенез

Ревматоидный артрит - это системное заболевание соединительной ткани неясной этиологии со сложным аутоиммунным патогенезом, характеризующееся поражением мелких суставов и системным воспалительным поражением внутренних органов, сопровождающееся нарушениями гуморального и клеточного иммунитета, которые придают воспалению при данном заболевании характер иммуноопосредованного, сопровождающегося безудержной пролиферацией синовиоцитов. Разрастание синовиальной мембраны, которая в конечном итоге приводит к деструкции хряща и подлежащей костной ткани, является отличительной чертой воспалительного процесса при данной патологии. Причины, механизмы развития, приводящие к возникновению ревматоидного артрита изучаются на протяжении многих десятилетий. Однако и до сегодняшнего дня многие аспекты этих вопросов при ревматоидном артрите остаются неясными или спорными, чем и объясняется отсутствие единого взгляда на вопросы этиопатогенеза при ревматоидном артрите.

Не вызывает сомнения тот факт, что ревматоидный артрит - это многофакторное заболевание[35,50,53,73,75,102,128,135,140,167,174,204].

Не известен определенный повреждающий фактор при РА пока. У предрасположенных индивидуумов дискутируется значение инфекций (вирусных и бактериальных) как пускового механизма заболевания. На роль этиологического фактора при ревматоидном артрите могут претендовать в настоящее время несколько инфекционных агентов. В первую очередь к ним относятся вирусы [28,123,135,193,240]. Так как у 80% больных ревматоидным

артритом выявляются повышенные титры антител к вирусу Эпштейна-Барра, то преимущественно предприимчиво прослеживается его роль. Данный вирус может вызывать синтез ревматоидного фактора, являясь мощным поликлональным В-клеточным активатором. Показано, что В-лимфоциты больных РА в большей степени инфицированы вирусом Эпштейна-Барра, чем В-клетки здоровых доноров [201].

Одной из теорий патогенеза ревматоидного артрита является теория «аутоантигена», с развитием иммунного ответа при повреждении тканей сустава. Наиболее известным из аутоантител является ревматоидный фактор класса IgM, который обнаруживается у подавляющего большинства больных ревматоидным артритом. Высоко коррелирующие с ревматоидным артритом аутоантитела, антитела к циклическому цитрулиновому пептиду, обнаруживаются у 15- 20% больных. Аутоантитела в составе иммунных комплексов приводят к повреждению тканей сустава, что сопровождается дальнейшим образованием аутоантител с последующей хронизацией патологического процесса. Клинически выявляемые деформации суставов, подвывихи, контрактуры в основе своего развития имеют наличие хронического воспалительного процесса.

Ревматоидный артрит в настоящее время рассматривается как заболевание с наследственной предрасположенностью и уже открыто более 40 генов, ассоциированных с развитием ревматоидного артрита. Более частое развитие ревматоидного артрита у женщин позволяет объяснить ряд генов, сцепленных с X-хромосомой. Подтверждением генетической предрасположенности к ревматоидному артриту является установленная более высокая частота выявления ревматоидного артрита у близких родственников, в особенности среди монозиготных близнецов. С обладанием HLA-DR4, HLA- DR1, HLA-B27 и HLA-B15 раньше всего ассоциируется развитие ревматоидного артрита [32,53,141,195,196,203].

Основная роль Т-лимфоцитов заключается в синтезе цитокинов моноцитмакрофагальных клеток [32,140,141].

Развитие синовита с выходом медиаторов воспаления в синовиальную жидкость, пролиферацию синовиоцитов, стимулируют вышеперечисленные цитокины [11,32,48,96,152,153,168,169,181,216,243].

Нейроэндокринные взаимодействия являются одним из важных моментов патогенеза воспаления суставов. Достаточно давно изучается роль эндокринных нарушений в патогенезе ревматоидного артрита, однако особо предпринимчиво исследовались связи с половыми гормонами и гормонами коры надпочечников.

Нейроэндокринные нарушения играют важную роль в образовании этого характерного симптома. Максимальная концентрация медиаторов воспаления, соответствующая колебаниям гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, совпадает с клиническим проявлением симптомов заболевания [4,42,50,122].

Накопленные к настоящему времени данные позволяют рассматривать ревматоидный артрит 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. Однако многие факторы, принимающие участие в механизмах развития ревматоидного артрита остаются либо не до конца изученными, либо спорными, что требует дальнейшего изучения этой проблемы.

1.2. Роль мелатонина при ревматоидном артрите

Одним из гормонов эпифиза является мелатонин (МЛТ), синтезирующийся из незаменимой аминокислоты триптофана, поступающей в организм с пищей. Достигнув с кровотоком эпифиза, с содействием ферментов триптофангидроксилазы и 5-окситриптофандекарбоксилазы, эта аминокислота

преобразовывается в серотонин в два этапа. В дальнейшем из серотонина также в две стадии с помощью ферментов N-ацетилтрансферазы (НАТ) и гидроксиндол-О-метилтрансферазы (ГИОМТ) возникает МЛТ. Инициативность ферментов, регулирующих трансформацию серотонина в МЛТ, нивелируется при воздействии освещения. Предположительно, колебания уровня МЛТ в крови (мелатониновая кривая) зависят от времени суток. Низкая днем концентрация мелатонина после наступления темноты быстро увеличивается и возрастает предварительно за два часа до привычного времени засыпания (если нет яркого света) [4]. Спад его активности обычно начинается в предутренние часы, который завершается после пробуждения.

Синтез мелатонина происходит также и в других органах человека. Активный синтез гормона выявлен также в тучных клетках, эозинофильных лейкоцитах, эндотелиоцитах, естественных киллерных клетках (ЕКК), тромбоцитах [4,82].

Взаимосвязь между эпифизом и иммунной системой впервые предположили при выявлении дезорганизации тимуса после пинеалэктомии у новорожденных крыс [122].

Состояние иммунодепрессии провоцировалось пинеалэктомией или любой другой экспериментальной процедурой направленной на ингибирование синтеза и секреции мелатонина, одновременно с этим включение МЛТ препятствовало данному результату.

МЛТ воздействует на иммунную систему преимущественно ввиду управления выработки цитокинов, что позволяет рассматривать мелатонин как «провоспалительный» гормон [11,48,122,152,153,168,169].

Также МЛТ имеет причастность к активации моноцитов человека, активизирует выработку ИЛ-2, ИЛ-6 и ИФН- γ Т-хелперными клетками и моноцитами, ликвидирует нивелирующее действие простагландина E2 на синтез ИЛ-2 лимфоцитами человека. Значительная часть этих эффектов реализуется путем прямого действия МЛТ на мембранные и ядерные

рецепторы, выявленные в Т-лимфоцитах человека и в том числе через мембранные рецепторы на нейтрофилах[122,208].

Итак, полученные к сегодняшнему дню данные, свидетельствуют об участии мелатонина в регуляции иммунной системы человека, через наличие достоверно установленных специфических рецепторов МЛТ на мембране иммунокомпетентных клеток (Т-лимфоциты, В-лимфоциты, макрофаги). Кроме мембранных рецепторов, в лимфоцитах обнаружены ядерные рецепторы к мелатонину.

С учетом уже известных к сегодняшнему дню данных о синтезе и механизмах действия мелатонина, роли иммунной системы и цитокинов в механизмах развития ревматоидного артрита становится очевидным, что любые (медикаментозные и немедикаментозные) воздействия, направленные на коррекцию секреции мелатонина у больных ревматоидным артритом может быть патогенетически обоснованным и целесообразным.

1.3. Роль кортизола при ревматоидном артрите

Достаточно давно в патогенезе РА изучается роль эндокринных нарушений, однако, особо предприимчиво изучались взаимодействия с гормонами коры надпочечников и половыми гормонами. Так же известно о более основательном включении нейроэндокринных механизмов в формировании ревматоидного воспаления за последние годы [122].

Почти что все физиологические и биохимические процессы прямо непосредственно или косвенно координируют глюкокортикоиды, играющую ведущее значение во время стресса.

Основным представителем глюкокортикоидных гормонов является стероидный гормон – кортизол, который связан с белком транскортином на 75%, на 15% с альбумином, около 10% циркулирует в свободной форме.

Кортизол в крови находится в связанном состоянии: на 75% с белком транскортином, производимым печенью, на 15% с альбумином, около 10% в свободной форме

Метаболическим превращениям кортизол подвергается в основном в печени, время полураспада гормона от 80 до 110 минут, в почечных клубочках фильтруются конъюгаты кортизола и удаляются с мочой.

Так же кортизол отвечает за стабильность артериального давления. Принимает участие в обменных процессах: углеводный обмен (увеличение глюкозы в крови ввиду усиленной выработки и уменьшения утилизации на периферии антагонист инсулина); белковый метаболизм (кортизол оказывает катаболическое действие на обмен липидов).

А также кортизол имеет незначительную минералокортикоидную активность, что при увеличении синтеза ведет к гипернатриемии, отекам и снижению калия. Абсорбцию кальция в кишечнике снижает избыток глюкокортикоидов, при этом формируется отрицательный баланс кальция.

Одним из основных свойств кортизола является мощное противовоспалительное действие. Кортизол подавляет весь процесс воспаления.

Ревматоидный артрит - заболевание с четко выраженной циркадной (суточной) периодичностью. Циркадный ритм секреции кортизола играет важную роль в формировании этого типичного симптома. Показано, что максимум секреции кортизола приходится на утренние часы и минимумом на вечернее время[224].

Во многих работах показано, что ревматоидный артрит сопровождается снижением синтеза кортизола, что дает основания полагать о наличии у данной группы пациентов надпочечниковой недостаточности. Признаки надпочечниковой недостаточности проявляются примерно у 10% больных РА.

По современным представлениям, снижение выработки гормонов коры надпочечников не является болезнью – специфическим признаком и подневольно зависит от степени и продолжительности системного воспаления при

ревматоидном артрите. На ранней стадии системный противовоспалительный ответ является довольно интенсивным и в силах осуществлять контроль воспаления на периферии, но этот контроль уменьшается через несколько недель, потому что гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система продуцирует несоответственно низкие уровни стероидных гормонов [30,148].

По мнению многих исследователей, влияние эндогенных противовоспалительных гормонов, в частности гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, играет прогностически важную роль уже на ранних стадиях ревматоидного артрита: основанием является признание значимости эндогенных противовоспалительных систем, как в торможении острых воспалительных реакций, так и в хронизации воспаления.

В экспериментах на животных было показано, что хронизация артритов является вторичной и происходит на фоне генетических нарушений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе со снижением секреции кортизола; при нормальном функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы наблюдалось полное торможение острого воспаления без трансформации в хроническое течение [129]. Теоретически дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы может произойти на любом ее уровне: первичная недостаточность продукции кортизола надпочечниками или вторичная - вследствие дефекта на уровне гипоталамуса или гипофиза.

Таким образом, принимая во внимание роль и значение кортизола в патогенезе ревматоидного артрита, представляет интерес изучение возможности стимуляции секреции кортизола под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения у данной категории больных.

1.4. Микроциркуляторные нарушения при ревматоидном артрите

Микроциркуляторное русло является мельчайшей структурно-функциональной единицей кровообращения, где осуществляется связь между током крови и

работой ткани, предоставляющие реализацию наиболее важных клеточных функций. В системе кровообращения микроциркуляторное русло является связующим звеном между артериальными и венозными сосудами, в силу этого состояние капиллярного кровотока зависит от большого числа факторов, действующих на тканевом уровне [61].

Полиморфизм клинических проявлений ревматических заболеваний во многом связан именно с распространенными изменениями сосудов микроциркуляторного русла, наиболее ярко проявляющимися при системных заболеваниях соединительной ткани. Известно, что 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[15].

Для ревматоидного артрита суставной синдром является лишь верхушкой айсберга. Несмотря на преобладание в клинике ревматоидного артрита поражения опорно-двигательного аппарата, в структуре летальности больных превалирует смерть от кардиоваскулярных событий. Необходимо заметить, что иммунновоспалительное поражение сосудистого русла, встречаемость которого по данным различных авторов составляет до 75% у больных ревматоидным артритом, проявляется не только в нарушении макроциркуляции, но и в обеднении тканевой гистиоциркуляции вследствие нарушенной микроциркуляции крови [60,78].

Немаловажную роль в генезе микроциркуляторных нарушений имеет болевая реакция, изменяющая нейрогуморальную реакцию сосудистого тонуса и нарушающая тонус периферического кровотока.

Изменения в системе микроциркуляции зависят от выраженности активности процесса и давности течения заболевания [78]. Микроциркуляторные нарушения у больных ревматоидным артритом проявляются также и изменениями гемодинамических типов микроциркуляции. По результатам исследований ряда авторов [17,60] у больных ревматоидным артритом преобладают различные патологические типы микроциркуляции (застойно – стазический, спастический),

имеются лишь единичные работы о влиянии низкоинтенсивного лазерного излучения на микроциркуляторное русло при ревматоидном артрите [60].

Литературные источники свидетельствуют, что под воздействием лазерного облучения крови происходит не только улучшение локального кровотока, но и происходит стимуляция образования новых капилляров. При этом красный спектр излучения (635 нм) способствует изменению деформируемости мембран эритроцитов, сопровождается улучшением реологических свойств крови и кислородно-транспортной функции эритроцитов.

Применение лазерных источников с длиной волны 405 нм объединяет преимущества низкоинтенсивного лазерного излучения красного и УФ спектров.

При использовании лазерных источников с длиной волны 405 нм показано, что данная длина волны максимально поглощается эритроцитами и иммунными клетками, то есть другими словами, данная длина волны позволяет сочетать преимущества лазерного излучения в красном и ультрафиолетовом спектре [17,25,60,121].

Таким образом, дальнейшее изучение представляется актуальным и своевременным.

1.5. Принципы современного лечения ревматоидного артрита

В настоящее время целью лечения ревматоидного артрита является ремиссия или (если это не представляется возможным, например, при поздней стадии болезни) минимальная активность заболевания, что позволяет, контролируя симптомы, остановить деструкцию, предотвратить инвалидность и улучшить качество жизни[6,47,49,58,75].

В настоящее время для медикаментозной терапии ревматоидного артрита используются следующие группы лекарств:

*Препараты, модифицирующие течение ревматического заболевания или базисные противовоспалительные препараты (БПВП).

* Глюкокортикостероиды (ГК).

* Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

* Генно- инженерные биологические препараты (ГИБП).

На формирование заболевания эффективно воздействовать:

1. Нивелируя повышенный всплеск иммунной системы;
2. Противодействуя продукции медиаторов воспаления, прежде всего простагландинов.

Осуществить влияние на первом уровне является значительно более основательным результативным, нежели на втором.

Медикаментозная иммуносупрессия является основой лечения данного заболевания. С наименьшим клиническим эффектом (в широких рамках - от нескольких дней в случае биологической терапии до нескольких месяцев в случае применения некоторых базисных противовоспалительных препаратов) сопровождается иммуносупрессивная терапия, которая между тем бывает более выраженной (вплоть до развития клинической ремиссии) и стойкой, а также характеризуется торможением деструкции суставов.

Несмотря на некоторые различия в фармакокинетике и фармакодинамике все НПВП обладают рядом побочных эффектов и в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта (эрозии, язвы, кровотечения, перфорации), а также обладают нефротоксическим и рядом других нежелательных действий.

В последние годы в лечении ревматоидного артрита все шире используются новые лекарственные препараты, обладающие большим терапевтическим эффектом, меньшим количеством нежелательных побочных эффектов, что позволяет ограничить использование НПВП в лечении ревматоидного артрита, а тем более назначение их в качестве единственного препарата при наличии достоверного диагноза [41,89,91,94,99,101,108,154,160].

Следующей группой лекарств являются глюкокортикостероиды, обладающие как прямым противовоспалительным, так и иммуносупрессивным эффектами, в связи с чем, клинический эффект достигается мгновенно [14].

Однако из практики хорошо известно, что использование только глюкокортикостероидных препаратов без препаратов модифицирующих течение ревматического заболевания, не позволяет добиться стойкой ремиссии. Увеличение дозы препарата глюкокортикостероидов может сопровождаться формированием нежелательных проявлений. Монотерапия препаратами данной группы зачастую не может дать надлежащего контроля в период заболевания и должна назначаться вместе с базисными противовоспалительными препаратами.

«Золотым стандартом» терапии данного заболевания являются «Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты» Синонимы: базисные препараты, медленно действующие препараты. БПВП составляют первостепенный элемент терапии ревматоидного артрита и ввиду отсутствия противопоказаний обязаны включаться в терапию данной группы больных. Как правило, максимально быстрое включение базисных противовоспалительных препаратов в схему лечения, сразу после установления диагноза, на ранней стадии ревматоидного артрита, в период так называемого «терапевтического окна», является необходимым для достижения стойкой ремиссии, улучшения состояния пациента и профилактики необратимых деформаций суставов. Данная группа препаратов значительно дифференцируется между собой по механизму действия и особенностям применения. Базисные противовоспалительные препараты условно могут быть подразделены на препараты первого и второго ряда. Препараты первого ряда имеют оптимизированный коэффициент эффективности и переносимости, поэтому назначаются большинству пациентов. Данная группа препаратов достоверно подавляют как клиническую симптоматику, так и прогрессирование эрозивного процесса в суставах.

К базисным противовоспалительным препаратам первого ряда относятся сульфасалазин, лефлуномид, метотрексат.

Сульфасалазин. В клинических испытаниях не уступает по эффективности другим базисным противовоспалительным препаратам, но клиническая практика показывает, что достаточный контроль над течением болезни обеспечивается обычно только при умеренной и низкой активности ревматоидного артрита.

Лефлуномид (арава). Стандартная схема лечения предполагает прием препарата по рекомендованной схеме. Для уменьшения риска непереносимости препарата (пожилой возраст, заболевания печени и др.) терапию рекомендовано начинать с 20 мг/сутки. Данный препарат характеризуется хорошей переносимостью, а по эффективности сравним с метотрексатом.

Лефлуномид может использоваться как препарат первого выбора, но из-за высокой стоимости лечения его чаще применяют при непереносимости метотрексата.

«Золотым стандартом» терапии ревматоидного артрита является Метотрексат. С целью получения адекватного клинического ответа, либо появления индивидуальной непереносимости данный препарат рекомендуют начинать принимать в дозировке от 7,5-25 мг в неделю, затем градиентно увеличивать на 2,5 мг каждые 2-4 недели.

Базисные противовоспалительные препараты второго ряда:

- гидроксихлорахин, в настоящее время редко применяется в качестве монотерапии, применяется преимущественно у больных с низкой степенью активности в дозе от 200-400 мг/сутки;
- соли золота для парентерального применения в настоящее время в России не применяются;
- азатиопин не доступен в России;
- циклоспорин А требует контроля функции почек, рекомендуется от 3-5 мг/кг/сутки;
- циклофосфамид применяется преимущественно парентерально при васкулите 50-100 мг/сутки внутрь;

- хлорамбуцил применяется с осторожностью при системных проявлениях в связи с гематологическими осложнениями в дозировке 4-10 мг/сутки;

D-пенициллинамин рекомендуются значительно реже, так как оказывают меньший клинический эффект и/или большую токсичность, в дозировке 400-1000 мг/сутки.

Препараты второго ряда применяются, как правило, при непереносимости или неэффективности базисных противовоспалительных препаратов первого ряда.

Достижение хорошего клинического ответа наблюдается примерно у 60% пациентов, получающих базисные противовоспалительные препараты.

Назначение базисных противовоспалительных препаратов на сроки менее 6 месяцев не рекомендуется в связи с медленным развитием клинического эффекта. Как правило, 2–3 года и более составляет продолжительность «курса» лечения одним препаратом (в случае удовлетворительного ответа на терапию), но все же длительность лечения определяется индивидуально.

Для сохранения достигнутой ремиссии рекомендуется длительное использование поддерживающих дозировок препаратов, модифицирующих течение ревматического заболевания [95,105,97,107,136,166].

При отсутствии положительных результатов лечения одним препаратом, модифицирующим лечение ревматического заболевания, рекомендуется использование их комбинации.

Обычно, препараты в комбинированных схемах применяются в средних дозировках. Превосходство над монотерапией комбинированной базисной терапии было продемонстрировано в ряде клинических исследований, однако более высокая эффективность комбинированных схем не считается строго доказанной [9,10,97,106,136,143,157,221,238].

Термин биологические препараты (от англ. biologics) применяется по отношению к лекарственным средствам, производимым с использованием биотехнологий и осуществляющим целенаправленное («точечное») блокирование ключевых моментов воспаления с помощью антител или

растворимых рецепторов к цитокинам, а также другим биологически активным молекулам.

К основным зарегистрированным биологическим препаратам для лечения ревматоидного артрита относятся:

- абатасепт (воздействует на CD 80, CD 86, CD 28);
- анакинра (воздействует на интерлейкин-1);
- инфликсимаб, адалимумаб, этанерсепт (воздействуют на фактор некроза опухоли (ФНО- α));
- ритуксимаб (воздействует на CD 20 (В-лимфоциты));

Для биологических препаратов характерны выраженный клинический эффект и достоверно доказанное торможение деструкции суставов.

К отрицательным сторонам биологической терапии относятся:

- риск развития аллергических реакций и индуцирование аутоиммунных синдромов, связанный с тем, что биологические препараты по химической структуре являются белками;
- высокая стоимость лечения;
- угнетение противоинфекционного и (потенциально) противоопухолевого иммунитета.

Таким образом, медикаментозная терапия ревматоидного артрита является высокотоксичной, и обладают рядом побочных эффектов. Использование биологических генно-инженерных препаратов ограничено рядом противопоказаний, что снижает их широкое внедрение в практическое здравоохранение. Препараты базисной терапии и генно-инженерные препараты имеют высокую стоимость и должны использоваться довольно длительное время, что является достаточно обременительным для пациента.

Ввиду этого продолжается поиск и разработка новых методов лечения ревматоидного артрита, в том числе и немедикаментозных, одним из которых является низкоинтенсивное лазерное излучение [177,217,219,227,229,230,232].

В последние годы внутривенное лазерное облучение крови находит все большее применение в практической медицине. Литературные данные свидетельствуют об эффективности использования лазерного излучения в комплексной терапии при многих заболеваниях. Показано, что лазерное излучение обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, антиоксидантным, антигипоксическим и многими другими эффектами. Вместе с тем имеются лишь единичные работы по применению низкоинтенсивного лазерного излучения в лечении больных ревматоидным артритом, а многие вопросы патогенетического обоснования использования лазерного излучения в лечении больных ревматоидным артритом остаются не изученными[23,79,83].

1.6. Современные принципы применения лазерной терапии в клинической медицине

В современной медицине с каждым годом все шире используется лазерная терапия. С одной стороны это обусловлено созданием высокоэффективных лазерных установок, с другой – полученными данными, свидетельствующими о высокой терапевтической эффективности низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) при различных патологических состояниях организма. Наряду с этим НИЛИ характеризуется положительным влиянием на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов, возможностью сочетанного применения с другими лечебными средствами, отсутствием значительных побочных эффектов.

Лазерное излучение – это электромагнитные волны, распространяющиеся почти параллельно друг другу. Поэтому луч лазера имеет острую направленность, чрезвычайно малый угол рассеяния и очень значительную интенсивность воздействия на облучаемую поверхность.

Методы лазерной терапии отличаются большим разнообразием. Применяются чрескожная, пунктурная лазеротерапия, лазерная гемотерапия, сочетанные методы воздействия НИЛИ с другими лечебными средствами.

О механизмах действия НИЛИ на организм до настоящего времени нет единого мнения. Многообразием фотоакцепторов и запускаемых первичных фотобиологических реакций на молекулярном, субклеточном и клеточном уровнях объясняется многообразие и системный характер вторичных биохимических и физиологических эффектов лазерного облучения крови [25,31,39].

Взаимодействие лазерного излучения с биологическим субстратом сопровождается каскадом биологических реакций с первоначальным поглощением энергии кванта света и внутримолекулярным переносом энергии, которое сопровождается рядом биохимических процессов, приводящих, в конечном счете, к общефизиологическому ответу организма, на воздействие лазерного излучения [25,31].

Существует несколько гипотез о механизме терапевтического действия НИЛИ. Одной из них является ковалентная трансформация мембранных белков, которая основана на системе клеточного взаимодействия. К примеру, мембраносвязанная аденилатциклаза, превращающая АТФ в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), содержит домены, формирующие каталитическое ядро. Любой фактор, изменяющий пространственную структуру этих доменов, в том числе НИЛИ, может изменить каталитическую активность фермента и увеличить количество цАМФ. Последний в свою очередь приводит к снижению внутриклеточной концентрации мессенджера многих метаболических процессов – ионов кальция и содействует агрегации тромбоцитов, усилению реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) и свободнорадикального окисления. Эти сведения согласуются с одной из гипотез, которая заключается в том, что механизм биологического действия НИЛИ реализуется через конформационные изменения белков биомембран,

приводящие к перестройке их функциональной активности, в том числе цАМФ. Имеются данные о том, что НИЛИ изменяет скорость метаболических процессов в тканях [25,31,37,38,39].

Взаимодействие НИЛИ с частями дыхательной цепи дает начало к их реактивированию и активирует синтеза макроэргов, так как хромофорами лазерного света в организме человека являются цитохромы α – α_3 и цитохромоксидаза, что показано в ряде экспериментальных исследований [25].

В ряде работ развивается концепция, согласно которой лазерное излучение оказывает свое действие при взаимодействии с различными фотоакцепторами.

Отмечается мгновенный рост эндогенных порфиринов в органах и тканях в условиях гипоксии, поглощающих излучение в видимой области спектра, являющиеся высокоактивными компонентами. Причем в своей структуре гуанилатциклаза содержит порфириновый комплекс, что превращает ее в фотоакцептор и приводит к повышению цГМФ, приводя к усилению цГМФ-зависимой протеинкиназы, связывающей Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов и блокируя их агрегацию, и в то же время активирует вазодилатирующий эффект[24,25,57].

В этом же ряду стоят исследования по идентификации первичных фотоакцепторов лазерного излучения, а также первичных фотореакций, развивающихся *in vivo* под действием внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) на основании изучения спектров поглощения в ультрафиолетовой и инфракрасной областях. Было показано, что лазерное излучение поглощается гемоглобином крови, который является первичным фотоакцептором лазерного излучения с длиной волны 632,8 нм. НИЛИ одновременно влияет на модификацию кислородтранспортной функции крови, на структуру гема и полипептидных цепочек гемоглобина, приводящих к конформационным перестройкам молекулы гемоглобина [40].

Роль монооксида азота (NO) довольно значима в реализации терапевтического действия НИЛИ, учитывая факт снижения его синтеза при постишемической

реперфузии не только в области ишемии, но и дистантно. Синтез NO в организме осуществляется несколькими изоформами, в состав которых входят протопорфирин IX. Этот фермент является фотоакцептором лазерного излучения. Стимуляция синтеза NO ведет к снижению реперфузионного повреждения эндотелия радикалами кислорода, которые образуются при ишемии-реперфузии, так как NO нейтрализует их, выступая в роли антиоксиданта. Нарушение сбалансированной продукции вазоконстрикторов и NO при ишемии-реперфузии приводит к нарушению возобновления кровотока на уровне микроциркуляторного русла после ишемии (феномен no-reflow), что усугубляет гипоксию тканей. В последние годы появились данные об NO-зависимом эндотелий - протективном эффекте при ишемической адаптации, связанном с предупреждением развития постишемической дисфункции эндотелия. Этот эффект сопровождается уменьшением адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию ишемизированной ткани, сохранением способности сосудов к дилатации, что предупреждает развитие «no-reflow» [23,24,25].

По мнению ряда исследователей, кислород, благодаря наличию у него полосы поглощения в области 630 нм, активно поглощает красный свет и переводится в синглетное (возбужденное) состояние, вырабатывающее в тканях окислительные процессы [25]. Согласно представлениям некоторых авторов, молекулы кислорода, находящегося в межлипидном пространстве мембран клеток, являются основным акцептором лазерного излучения. Появляющиеся в это время гидроперекиси липидов с восстановленными формами железа активируют цепную реакцию окисления полиненасыщенных жирных кислот клеточных мембран и плазмы крови. Синглетный кислород, образующийся в результате фотохимических реакций, обладает разнообразными свойствами, в частности, он может повреждать цитоплазматические мембраны [17,23,24,25,57,60].

Предполагается, в отсутствие специальных рецепторов имеется неспецифическое полевое воздействие низкоинтенсивного лазерного

излучения, акцепторами которого являются важнейшие биополимеры: белки, ферменты, липиды. При этом терапевтический эффект лазерного воздействия объясняют обратимой модификацией строения элементов клетки, форменным изменением мембраны и ее регулирующих функций.

Развивается также концепция, согласно которой фотофизическим процессом, определяющим перестройку пространственного строения различных ферментов и мембранных структур под действием НИЛИ, является нерезонансное взаимодействие, а не поглощение его квантов.

Возможно также, что действие красного света реализуется через изменения свойств свободной и связанной воды в клетке. Сделана попытка объяснить физиологическую активность красного лазерного излучения спектрально-неспецифичным полевым действием на жидкие среды организма [23,60].

Формирование местного биостимулирующего эффекта происходит в результате структурно-функциональной перестройки биомембран и повышенной активности основных метаболических систем клетки, связанных с образованием макроэргов. Наблюдаемая в условиях лазерного излучения стабилизация клеточных мембран обусловлена метаболическими сдвигами, которые ведут к изменению вязкости и жесткости мембран, поверхностного заряда и мембранного потенциала.

Лазерная гемотерапия является одним из методов лазерной терапии, включающая внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) и чрезкожное лазерное облучение крови (ЧЛОК). Во время облучения крови организм отзывается в целом. Следовательно, лазерное воздействие на кровь лучше других способов облучения является не средством лечения определенных заболеваний, а инструментом общей стимуляции организма, применяемым при многих патологических состояниях, что представлено на практике. Модель термодинамического взаимодействия низкоинтенсивного лазерного излучения с интрацеллюлярными компонентами с последующим внутриклеточным

высвобождением ионов кальция и развитием кальций - опосредованных процессов была предложена и обоснована С.В. Москвиным [83].

В красной области спектра эритроциты как порфиринсодержащие клетки являются акцепторами (хромофорами) лазерного излучения, что зачастую дает основания полагать о позитивном действии НИЛИ на реологические свойства крови: снижение эритроцитарной агрегации и увеличение способности эритроцитов к изменению их физико-химических свойств. В свою очередь лазерное облучение оказывает структурную перестройку мембран форменных элементов крови и вызывает мембраностабилизирующее воздействие. Улучшение реологических свойств крови коррелирует с уменьшением ее агрегационного потенциала, что ускоряет кровоток на уровне микроциркуляторного русла, стимулирует аэробные метаболические процессы, повышает зоны доставки кислорода, осуществляя антигипоксический эффект низкоинтенсивного лазерного излучения [24,25,67,79].

Нормализацией коллоидно-осмотического давления в микрососудах, снижением вязкости крови, вазодилатацией и стимуляцией неоваскулогенеза обусловлена активация микроциркуляции при лазерном облучении крови. В связи с чем, осуществляется активация включения резервных капилляров и коллатералей в кровотоки, и повышение свободного кислорода [23,24,25,54,57,67,79].

Помимо вышеперечисленных биологических эффектов лазерное излучение оказывает адаптогенное воздействие на нейрогуморальную регуляцию, что проявляется преобразовывающим влиянием на функцию системы гипофиз– кора надпочечников, иммунокорректирующим и анальгезирующим действие.

Таким образом, ВЛОК является уникальным средством направленного воздействия на организм благодаря широте терапевтических эффектов и хорошей переносимости. Данный способ терапии в комбинации с иными способами лечения применяется у пациентов со сниженным эффектом от проводимой терапии, с отягощенным анамнезом, а также при заболеваниях,

характеризующихся полиэтиологичностью, сложным многозвеньевым патогенезом.

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных

Для решения поставленной цели и задач в исследование было включено 128 пациентов (114 женского пола (89%) и 14 мужского (11%)) с диагнозом ревматоидный полиартрит.

Диагноз ревматоидного артрита устанавливали в соответствии с классификационными критериями ревматоидного артрита Американского колледжа ревматологов /Европейской лиги по борьбе с ревматизмом (ACR/EULAR) 2010 года. Возраст больных, включенных в исследование, составил от 18 лет до 75 лет (средний возраст $50,3 \pm 3,2$ года).

Включенные в исследование больные, подписывали информированное согласие.

Всем пациентам в 1-2 день госпитализации и через 3-4 дня после окончания лечения проводилось клинико-лабораторное исследование по единой схеме. Проводился 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 исключения были: наличие заболеваний, сопровождавшихся выраженными явлениями сердечной (ФК III, IV по NYHA), печеночной, почечной недостаточности, указания на перенесенный инфаркт миокарда за последний год, острое нарушение мозгового кровообращения, онкопатология, заболевание системы крови, туберкулез легких, вирусные поражения печени, прием глюкокортикоидов. В исследование включались больные, не принимающие глюкокортикостероиды более 6 месяцев, для более достоверного определения уровня и кортизола.

Все пациенты были разделены методом рандомизации на две группы – контрольную (32 пациента) и основную (96 пациентов).

С целью получения средних нормальных величин исследуемых параметров (мелатонин, кортизол, показатели микроциркуляции) 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 лишь лекарственную 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.

Таблица 1 Общая характеристика исследуемых больных

Клиническая характеристика больных		Число больных, n=96 (основная группа)		Число больных, n =32 (контрольная группа)	
		абс.	%	абс.	%
Пол	Мужской	10	10,4	4	12,5
	Женский	86	89,6	28	87,5
Степень активности	I				
	II	26	27,1	15	46,8
	III	70	72,9	17	53,2
Ревматоидный фактор	позитивный	57	59,4	19	59,3
	негативный	39	40,6	13	40,7
АЦЦП	позитивный	69	71,9	24	75
	негативный	27	28,1	8	25
Рентгенологическая стадия	I	2	2,1	7	21,9
	II	31	32,3	16	50
	III	63	65,6	9	28,1
	IV	0	0	0	0

У больных основной группы проводился курс низкоинтенсивного лазерного излучения помимо медикаментозной терапии. Сравнительная характеристика больных ревматоидным артритом в зависимости от возраста, пола, степени активности патологического процесса, наличия или отсутствия ревматоидного фактора, рентгенологической стадии представлена в таблице 1.

Данные, представленные в таблице 1, свидетельствуют, что среди обследованных нами больных в обеих группах абсолютное большинство составили женщины – 86 (91,6%) в основной группе и 28 (87,5%) в контрольной группе.

Из таблицы 1 видно, у больных ревматоидным артритом в обеих группах преобладали больные серопозитивные по ревматоидному фактору, а также больные, у которых выявлено наличие антител к циклическому цитрулиновому пептиду. При этом серопозитивных по ревматоидному фактору и позитивных по наличию антител к циклическому цитрулиновому пептиду в основной группе было соответственно 57 (59,4%) и 69 (71,9%) человек, а в контрольной группе – 19 (59,3%) и 24 (75%) человек соответственно.

Среди включенных в исследование больных, преобладали пациенты со II и III степенью активности заболевания (Таблица 1). Вторая степень активности выявлена нами у 26 (27,1) больных основной группы и у 15 (46,8%) больных контрольной группы, а третья степень активности у 70 (72,9%) и 17 (53,2%) больных соответственно.

По данным R-логического исследования, результаты которого представлены в таблице 1, видно, что в обследуемых группах чаще выявлялись больные со второй и с третьей стадиями. Вторая стадия в основной и контрольной группах была обнаружена соответственно у 31 (32,3%) и 16 (50%) больных, а третья стадия у 63 (65,6%) и у 9 (28,1%).

У части обследованных нами больных имелась сопутствующая патология, которая была в стадии ремиссии и не могла оказать влияние на изучаемые параметры.

Распределение больных с сопутствующей патологией представлено в таблице 2. Как видно из данных таблицы 2 наиболее часто из сопутствующих заболеваний

отмечались: остеохондроз различных отделов позвоночника (65 человек (50,7%)), хронический тонзиллит (19 человек (14,9%)).

Таблица 2 Сопутствующая патология у пациентов с ревматоидным артритом

Заболевание	Количество человек (%)
Остеохондроз позвоночника	65 человек (50,7%)
Хронический тонзиллит	19 человек (14,9)
Хронический бескаменный холецистит	13 человек (10,2%)
Хронический бронхит	5 человек (3,9%)

Таким образом, представленные клинические и лабораторные характеристики больных, позволяют заключить, что сравниваемые группы пациентов с ревматоидным артритом были сопоставимы между собой по всем показателям.

2.2.Методы исследования.

2.2.1. Исследование состояния микроциркуляторного русла методом лазерной доплеровской флоуметрии у больных ревматоидным артритом.

Для исследования показателей микроциркуляции в данном исследовании мы оборудовали ЛАКК- 02 (НПП «Лазма», Россия). Главным условием выполнения исследования было состояние покоя пациента, находящегося в положении лежа на спине. Датчик накладывался с помощью специального фиксирующего устройства на область тыльной (наружной) поверхности левого предплечья (зона Захарьина-Геда), так как данная область менее подвержена внешним воздействиям.

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 (ALF), высокочастотных колебаний кровотока (АНФ), и пульсовых колебаний кровотока (ACF). Исследовалась также сверхмедленные колебания - ($A\alpha$), появляющиеся при ритмической активности эндотелия сосудов.

2.2.2 Метод определения мелатонина.

Определение мелатонина в слюне (слюну собирали строго между 7 и 8 часами утра в пробирки SaliCaps Set, производства IBL International GMBH, Германия) проводилось с использованием набора BÜHLMANN Direct Saliva Melatonin ELISA (EKDSM), Швейцария, основанного на конкурентном иммуноферментном анализе. В течение ночи, мелатонин, присутствующий в предварительно подготовленных образцах слюны, контролях и калибраторах, соответственно, во время второй 3-х часовой инкубации конкурирует с биотинилированным мелатонином за сайты связывания этих высокоспецифичных антител. После промывки в лунки добавляется ферментная метка, стрептавидин. Во время третьей 60-ти минутной инкубации ферментная метка связывается с комплексами мелатонин/биотин/антитело, захваченными в лунках микропланшета. Не связавшаяся ферментная метка удаляется при второй промывке и в лунки добавляется субстрат ТМВ

(тетраметилбензидин). Во время четвертой тридцати минутной инкубации образуется окрашенный продукт, и интенсивность окрашивания обратно пропорциональна количеству мелатонина, первоначально присутствовавшего в образце. После добавления стоп-раствора (кислоты) цвет жидкости в лунках меняется с голубого на желтый.

При длине волны 450 нм проводили измерение оптической плотности.

2.2.3. Метод определения кортизола

Определение кортизола в слюне (слюну собирали строго между 7 и 8 часами утра в пробирки SaliCaps Set, 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. Немеченый антиген (кортизол, присутствующий в образцах, контролях и стандартах) и меченый ферментом антиген (конъюгат) во время инкубации конкурируют за ограниченное количество сайтов связывания антител, иммобилизованных в лунках микропланшета. Затем, после промывки, добавляется ферментный субстрат. Энзиматическая реакция останавливается добавлением стоп-раствора. Абсорбция измеряется с помощью микропланшетного анализатора. Интенсивность окрашивания, сформировавшегося в ходе энзиматической реакции, обратно пропорциональна концентрации кортизола в образце. При длине волны 450 нм проводили измерение оптической плотности.

2.3. Методика проведения лазерной терапии

Для проведения лазерной терапии применялся «Матрикс» с двумя

излучающими головками (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), с непрерывным режимом излучения. Курс внутривенного лазерного облучения крови проводился в течение 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.

2.4. Статистическая обработка результатов

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 7.0проводилось построение графиков.

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. 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. Динамика показателей содержания мелатонина и кортизола у больных ревматоидным артритом контрольной и основной групп до и после лечения представлена в таблице 3.

Таблица 3 Динамика показателей мелатонина и кортизола в слюне у больных ревматоидным артритом до и после лечения

	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Мелатонин (N-6±2 пг/мл)	4,44±0,06	1,58±0,08**#	4,23±0,09	3,83±0,04
Кортизол (N-15,5±5,5нг/мл)	2,59±0,11 [#]	5,17±0,08*** ##	2,65±0,26 [#]	2,97±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 – по сравнению с группой здоровых

Как видно из таблицы 3, исходно в обеих исследуемых группах в утренние часы нами отмечался нормальный уровень мелатонина, уровень же кортизола до лечения у всех обследованных больных был достоверно снижен и составил в

основной группе $2,59 \pm 0,11$ нг/мл и $2,65 \pm 0,26$ нг/мл в контрольной группе, что согласуется с данными других исследователей [122,206].

После лечения в основной группе больных с ревматоидным артритом, получавшим помимо традиционного лечения курс внутривенной лазерной терапии достоверно снизился уровень мелатонина с $4,44 \pm 0,06$ до $1,58 \pm 0,08$ пг/мл ($p < 0,01$) и достоверное повышение уровня кортизола с $2,59 \pm 0,11$ до $5,17 \pm 0,08$ нг/мл ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе снижение уровня мелатонина носило недостоверный характер, а уровень кортизола не претерпел существенных изменений. По нашему мнению, предположительно, данный процесс объясняется ростом глюкокортикоидной активности надпочечников на фоне лазерной терапии в противодействие провоспалительным стимулам в том числе мелатонину, который, как известно, рассматривается как «провоспалительный» гормон.

В основной группе после лечения, несмотря на достоверное повышение уровня кортизола, повышения не достигает значений нормы.

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). Полученные данные представлены в таблице 4.

По данным таблицы 4, до лечения в обеих исследуемых подгруппах, как в основной, так и в контрольной группах уровень мелатонина независимо от длительности заболевания был в пределах нормы. Уровень же кортизола до лечения в сравнении с нормой в обеих подгруппах был снижен. При этом нами установлено, что по мере увеличения длительности заболевания отмечается снижение секреции кортизола. Так, у больных, страдающих ревматоидным артритом менее 5 лет, содержание кортизола в основной и контрольной группах составило соответственно $2,75 \pm 0,11$, и $2,86 \pm 0,26$ что достоверно ниже

нормальных величин ($p < 0,01$), в то время как при длительности ревматоидного артрита более 5 лет отмечается еще более существенное снижение содержания кортизола как в основной, так и в контрольной группах, составив соответственно $1,44 \pm 0,11$ и $1,64 \pm 0,26$ ($p < 0,05$).

Таблица 4 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

[#]- $p < 0,05$; ^{##}- $p < 0,01$; ^{###} - $p < 0,001$ –сравнение внутри групп

☼- $p < 0,05$; ☼☼- $p < 0,01$; ☼☼☼- $p < 0,001$ –сравнение с нормой

После лечения у больных основной группы с длительностью заболевания менее 5 лет уровень кортизола достоверно повысился с $2,75 \pm 0,11$ до $6,08 \pm 0,08$ нг/мл ($p < 0,001$), однако не достиг показателей нормы.

У больных с длительностью заболевания более 5 лет после лечения уровень кортизола достоверно повысился с $1,44 \pm 0,11$ до $4,22 \pm 0,08$ нг/мл ($p < 0,001$), но также не достиг значений нормы.

В контрольной группе после лечения повышение уровня кортизола отмечено нами только в подгруппе больных с длительностью заболевания до 5 лет, тогда как в подгруппе больных с длительностью заболевания свыше 5 лет, отмечается статистически не достоверное повышение содержания кортизола.

В основной группе в первой подгруппе прирост уровня кортизола более выражен, чем во второй подгруппе, что возможно связано со снижением стимулирующего эффекта низкоинтенсивного лазерного излучения 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.

Несмотря на достоверное возрастание уровня кортизола, после лечения его значения не достигают значений нормы ни в основной, ни в контрольной группах.

Таким образом, включение НИЛИ в комплексную терапию ревматоидного артрита сопровождается достоверным снижением уровня мелатонина в I подгруппе с $4,03 \pm 0,06$ до $1,55 \pm 0,08$ пг/мл ($p < 0,001$), во II подгруппе с $5,06 \pm 0,06$ до $1,83 \pm 0,08$ ($p < 0,001$), 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 НИЛИ уровень кортизола после лечения высокодостоверно повышается независимо от длительности заболевания в I подгруппе с $2,75 \pm 0,11$ до $6,08 \pm 0,08$ нг/мл ($p < 0,001$), во II подгруппе с $1,44 \pm 0,11$ до $4,22 \pm 0,08$ 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. В контрольной группе процент прироста уровня кортизола остается значительно ниже, чем в основной группе. Повышение содержания кортизола в основной группе больных независимо от длительности заболевания свидетельствует по нашему мнению о способности НИЛИ стимулировать секрецию кортизола и тем самым оказывать противовоспалительное действие, тогда как в контрольной группе по мере увеличения длительности заболевания способность надпочечников секретировать кортизол уменьшается.

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

Одним из показателей активности процесса при ревматоидном артрите является индекс DAS 28. Значение индекса DAS 28 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 5.

По данным таблицы 5, до лечения в обеих исследуемых подгруппах, как в основной, так и в контрольной группах показатель DAS 28 соответствует высокой степени активности заболевания и составляет в первой подгруппе $5,78 \pm 0,06$, а во второй подгруппе $5,68 \pm 0,06$.

После лечения в основной группе независимо от длительности заболевания нами отмечалось высокодостоверное снижение показателя степени активности DAS 28, что соответствовало ремиссии заболевания, тогда как в контрольной

группе нами было отмечено снижение активности заболевания, соответствовавшее низкой степени заболевания.

Таблица 5 Динамика показателя DAS 28 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

Динамика показателя DAS 28 у больных ревматоидным артритом на фоне проводимой терапии представлена в таблице 5.

На рисунке 1, больные распределены по степени активности. И в той и другой группе до терапии большую часть составили пациенты II, III степенью активности. Число больных в основной группе со II степенью активности 27,1%, а с III - 72,9% человек. В контрольной группе II степень активности. У пациентов, получающих лишь медикаментозную терапию, после лечения, получено у 37 человек (38,5%) – ремиссии, I степень активности - 37 (38,5%) пациентов, у 22 больных (23%) - II степень активности. У пациентов, получающих комбинированную терапию, ремиссия- 5 (15,7%), I степень активности - 8 человек (25%), II степенью активности – 19 пациентов (59,3%), III степень активности у 17 человек.

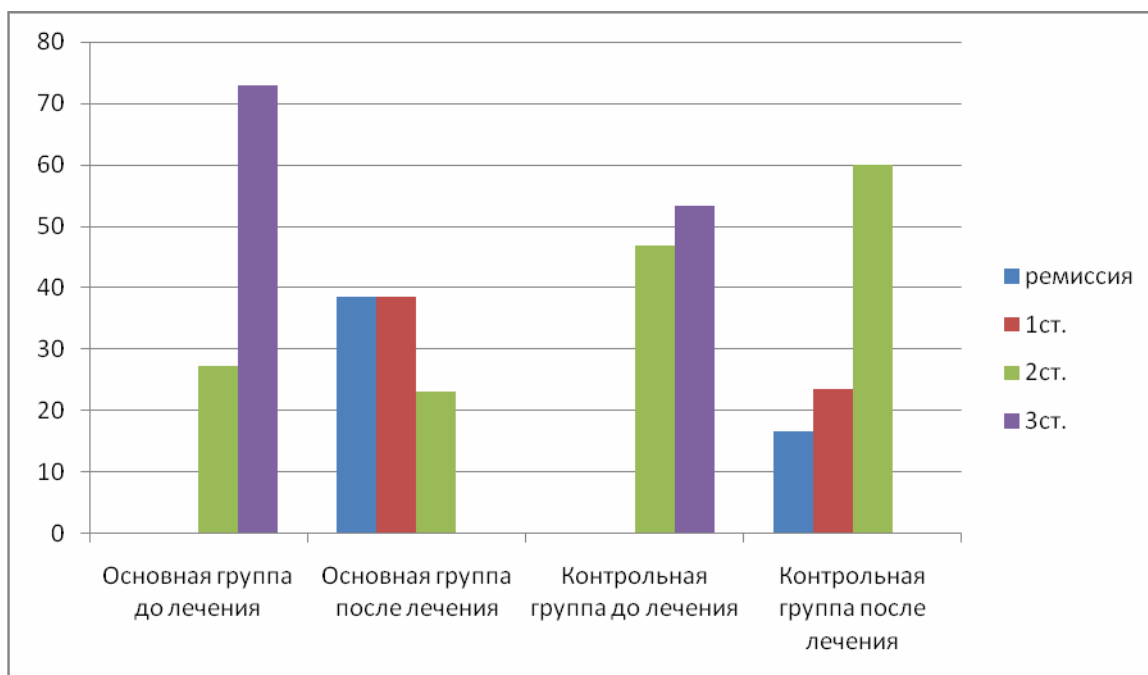


Рисунок. 1. Распределение больных по степени активности ревматоидного артрита до и после лечения.

Из этого следует, что независимо от длительности заболевания включение НИЛИ в комплексную терапию ревматоидного артрита сопровождается достоверным и более выраженным снижением активности заболевания, тогда как в контрольной группе снижение активности носит менее выраженный характер.

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

Для оценки состояния кровотока в микрососудах при различной патологии используется лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), что позволяет оценить состояние кровотока на капиллярном уровне. Регистрация кровотока в микроциркуляторном русле позволяет также оценить эффективность проводимого лечения. Для выявления изменений в микроциркуляторном русле и а также для оценки эффективности проводимого лечения у больных

ревматоидным артритом мы проводили изучение системы микроциркуляторного кровотока.

До проведенной терапии преобладали лица с застойно - стазическим типом микроциркуляции - 56 пациентов (58,3%). Возникновение застойно-стазического типа микроциркуляции обусловлено функциональным и структурным разрежением микроциркуляторного русла. У 28 пациентов (29,1%) наблюдался спастический тип микроциркуляции, а у 12 пациентов (12,6%) нормоциркуляторный тип. В возникновении спастического типа микроциркуляции решающее значение придается снижению притока крови за счет спазма приносящих микрососудов в микроциркуляторное русло.

Также большую часть составили пациенты с застойно - стазическим типом - 16 пациентов (50%) среди больных контрольной группы; у 12 пациентов (37,5%) выявлен спастический тип микроциркуляции и у 4 пациентов (12,5%) нормоциркуляторный тип.

Таблица 6 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%)

Таким образом, у больных ревматоидным артритом выявлены различные гемодинамические типы с достоверным преобладанием застойно-стазического и спастического типов микроциркуляции.

В контрольной же группе после лечения никаких существенных изменений в структуре гемодинамических типов микроциркуляции не произошло, и преобладали застойно-стазический и спастический типы. Число пациентов с ЗСГТМ составило 12 (37,5%), со СГТМ 14 (43,8%), и НГТМ 6 (18,7%).

В таблице 7 представлена оценка показателей микроциркуляции, так до лечения у данной категории пациентов отмечены значительные изменения показателей ЛДФ - граммы. Показатель микроциркуляции у пациентов со СГТМ ПМ, до терапии был уменьшен в обеих группах и составил соответственно $1,3 \pm 0,8$ перф. ед. ($p < 0,001$) и $1,6 \pm 0,3$ перф. ед. ($p < 0,001$). У больных с ЗСГТМ ПМ был снижен ($2,2 \pm 0,8$ перф. ед. ($p < 0,001$) в основной группе и $2,7 \pm 0,4$ перф. ед. ($p < 0,001$) в контрольной). При снижении ПМ можно говорить о замедлении скорости капиллярного кровотока ввиду снижения количества функционирующих капилляров. По показателю СКО можно судить о значительных отклонениях от нормы регулирующего звена тканевого кровотока, который составил $0,7 \pm 0,03$ перф.ед в группе здоровых. Показатель СКО был снижен и в той и в другой исследуемых группах (у больных с СГТМ, с ЗСГТМ), что свидетельствует о снижении механизмов регуляции тканевого кровотока у больных ревматоидным артритом, что представлено в таблице 7.

Kv считается показателем, отражающим состояние вазомоторной активности микрососудов. Данный показатель в обеих группах больных до лечения как с застойно-стазическим типом гемодинамики, так и со спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции был достоверно повышен.

До лечения во время осуществления окклюзионной пробы нами было выявлено достоверное уменьшение РКК у пациентов с ЗСГТМ как в основной группе $148 \pm 25\%$ ($p < 0,001$), так и в контрольной группе $154 \pm 17\%$ ($p < 0,001$). В

посткапиллярном звене развитие стаза и застоя микроциркуляторного русла отражает снижение РКК.

В группе больных со СГТМ отмечалось повышение РКК ($449 \pm 59\%$ ($p < 0,01$) в основной группе, и $458 \pm 72\%$ ($p < 0,01$) в контрольной группе пациентов).

Реактивная гиперемия (M max.) в группах больных с ЗСГТМ и СГТМ оказалась пониженной и была при ЗСГТМ $5,2 \pm 1,9$ перф. ед. ($p < 0,001$) в основной группе и $6,0 \pm 0,4$ перф. ед. в контрольной группе, при СГТМ $5,1 \pm 1,9$ перф. ед. ($p < 0,01$) и $5,4 \pm 1,7$ перф. ед. ($p < 0,01$) соответственно. Уменьшение показателя M max отражает ослабление сосудистой реактивности.

После лечения такой показатель как резерв капиллярного кровотока у больных с ЗСГТМ основной группы повысился до $224 \pm 19\%$, а у больных основной группы с СГТМ снизился до $287 \pm 44\%$ ($p < 0,05$). В контрольной группе с ЗСГТМ и СГТМ РКК существенно не изменился в сравнении с исходными данными.

У больных с СГТМ и ЗСГТМ по результатам реактивной постокклюзионной гиперемии на фоне проведенной комбинированной терапии получено повышение dM до $2,2 \pm 0,3$ перф. ед. и до $2,1 \pm 0,3$ перф. ед. ($p < 0,001$) соответственно, тогда как в контрольной группе показатель dM после лечения практически не изменился.

Показатель указывает на снижение явлений стаза и разрежения сети артериол и капилляров dM. Так в основной группе нами было отмечено увеличение данного показателя после проведенной терапии и увеличение числа функционирующих капилляров со скоростью потока эритроцитов.

После лечения у больных со спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции отмечалось достоверное уменьшение Kv в основной группе с $46,7 \pm 8,1\%$ до $16,9 \pm 6,1\%$ ($p < 0,001$) и с $48,5 \pm 11\%$ до $32,6 \pm 8,1\%$ в контрольной; у больных с застойно-стазическим типом гемодинамики с $18,4 \pm 3,9\%$ до $8,5 \pm 1,6\%$ ($p < 0,01$) в основной группе и с $19,5 \pm 9,9\%$ до $10,4 \pm 4,8\%$ в контрольной. Скорее всего, уменьшение вазомоторной активности микрососудов связано с уменьшением степени дисфункции эндотелия.

Показатель M_{\min} у больных со спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции высокодостоверно увеличился с $0,6 \pm 0,01$ перф. ед. до $3,3 \pm 0,4$ перф. ед. ($p < 0,001$) в основной группе и с $0,75 \pm 0,3$ перф. ед. до $1,6 \pm 0,8$ перф. ед. в контрольной группе.

У больных с застойно - стазическим типом гемодинамики данный показатель увеличился с $1,6 \pm 0,8$ перф. ед. до $3,3 \pm 0,5$ перф. ед. ($p < 0,01$) в основной группе и с $1,85 \pm 0,5$ до $2,1 \pm 0,3$ в контрольной группе.

Таблица 7 Динамика показателей микроциркуляции у больных ревматоидным артритом до и после лечения

Показатель	Здоровые	Группы пациентов	НГТМ		СГТМ		ЗСГТМ	
			До лечения	После леч.	До лечения	После леч.	До лечения	После леч.
ПМ, перф. ед.	5,2±0,05	основная	5,1±0,03	5,5±0,2	1,3±0,8 ^{'''}	5,1±0,3 ^{****}	2,2±0,8 ^{'''}	4,7±0,2 ^{**}
		контрольная	5,2±0,7	5,3±0,4	1,6±0,3 ^{'''}	2,7±0,2	2,7±0,4 ^{'''}	3,8±0,6
СКО, перф.ед.	0,7±0,03	основная	0,6±0,03	0,7±0,4	0,4±0,6 ^{'''}	1,1±0,5	0,3±0,2 ^{'''}	1,1±0,4
		контрольная	0,7±0,01	0,6±0,6	0,5±0,4 ^{'''}	0,6±0,1	0,3±0,2 ^{'''}	0,5±0,4
Kv, %	8,5±0,2	основная	12,1±0,7	8,5±0,3	46,7±8,1 ^{'''}	16,9±6,1 ^{****}	18,4±3,9 ^{'''}	8,5±1,6 ^{**}
		контрольная	11,5±0,4	8,9±0,1	48,5±11 ^{'''}	32,6±8,1	19,5±9,9 ^{'''}	10,4±4,8
Mmin, перф.ед.	3,5±0,2	основная	3,5±0,4	3,4±0,9	0,6±0,01 ^{'''}	3,3±0,4 ^{****}	1,6±0,8 ^{'''}	3,3±0,5 ^{**}
		контрольная	3,4±0,5	3,6±0,1	0,75±0,3 ^{'''}	1,6±0,8	1,85±0,5	2,1±0,3 [*]
Mmax, перф.ед.	10,5±0,4	основная	7,9±0,8	10,2±0,7	5,1±1,9 ^{'''}	9,7±1,7	5,2±1,9 ^{'''}	8,7±1,5
		контрольная	7,8±0,9	8,7±0,3	5,4±1,7 ^{'''}	6,9±2,7	6,0±0,4	6,4±0,2
dM, перф.ед.	2,5±0,4	основная	1,9±0,9	2,4±0,6	0,7±0,8 [']	2,2±0,3 ^{**}	0,7±0,4	2,1±0,3 ^{**}
		контрольная	1,9±0,4	2,3±0,3	0,6±0,4 ^{'''}	0,9±0,5	0,6±0,7	0,7±0,4
РКК, %	240±20	основная	236±25	242±21	449±59 ^{'''}	287±44 [*]	148±25 ^{'''}	224±19
		контрольная	239±33	232±10	458±72 ^{'''}	411±56	154±17 ^{'''}	164±22

[']-p < 0,05; ^{''}-p < 0,01; ^{'''}-p < 0,001 по сравнению с группой здоровых

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

Анализ динамики амплитудно – частотного спектра до и после лечения у больных ревматоидным артритом выявил следующие изменения (таблица 8).

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 увеличением длительности заболевания.

Как видно из таблицы 8 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, так и в контрольной группах увеличение было достоверным, составив соответственно $2,82\pm 0,2$ ($p < 0,001$) и $2,55\pm 0,1$ ($p < 0,001$). Увеличение амплитуды медленных колебаний (ALF) характеризует компенсаторное повышение вазомоторной активности прекапилляров в ответ на ухудшение кровотока.

До лечения амплитуда дыхательных движений (AHF) 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 в основной ($0,43\pm 0,05$), так и в контрольной группы ($0,36\pm 0,03$). Увеличение амплитуды дыхательных движений по

мере увеличения длительности заболевания свидетельствует о нарастании застойных явлений в микроциркуляторном русле.

Таблица 8 Динамика амплитудно – частотного спектра доплерограмм у больных ревматоидным артритом

Параметры МЦ	Здоровые (n=20)	Группы	Основная группа(n=96)		Контрольная группа(n=32)	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Аα	(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
АНФ	(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.

До лечения в обеих подгруппах основной и контрольной групп нами отмечено повышение амплитуды пульсовых колебаний (ACF), при этом во второй подгруппе и в основной (1,17±0,03, p<0,001) и в контрольной группах (1,16±0,03, p<0,001) отмечается достоверное по сравнению с группой здоровых повышение амплитуды пульсовых колебаний, что

может свидетельствовать о компенсаторном увеличении притока крови в микроциркуляторное русло.

Данные таблицы 8 свидетельствуют, что после лечения отмечаются разнонаправленные изменения показателей амплитудно - частотного спектра у больных ревматоидным артритом.

Так, амплитуда сверхмедленных колебаний ($A\alpha$) после лечения в обеих подгруппах основной и контрольной групп снижается и достигает показателей здоровых. Однако, только в первой подгруппе контрольной группы ($0,22\pm 0,07$) и во второй подгруппе основной группы ($0,24\pm 0,06$) 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 основной группы после лечения отмечается достоверное ($p < 0,001$) снижение показателя ALF до $1,35\pm 0,07$, тогда как во второй подгруппе контрольной группы снижение амплитуды низкочастотных колебаний носит статистический недостоверный характер. Снижение амплитуды низкочастотных колебаний и в основной, и в контрольной группах не достигает значений нормы, что свидетельствует о сохраняющемся нарушении транскапиллярного кровотока по мере увеличения длительности заболевания.

После лечения амплитуда пульсовых колебаний (ACF) 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 больных основной группы это снижение носило статистический 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 [17,60,61,78], а также о наличии у больных ревматоидным артритом изменений амплитудно – частотного спектра доплерограммы. Результаты нашего исследования позволяют нам утверждать, что включение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексную терапию больных ревматоидным артритом приводит к достоверному улучшению состояния микроциркуляторного русла независимо от исходного типа нарушений гемодинамики, сопровождается положительным влиянием внутривенного лазерного излучения в комплексном лечении больных ревматоидным артритом на динамику амплитудно - частотного спектра и является патогенетически обоснованным.

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

Одним из инструментов, позволяющим определить качество проводимой терапии, является опросник качества жизни SF-36.

В таблице 9 представлены данные опросника SF-36.

Представленные данные таблицы 9 свидетельствуют о том, что исходно до лечения в обеих группах отмечается снижение качества жизни по сравнению с группой здоровых за счет достоверного снижения психического здоровья, жизненной активности, эмоционального функционирования (соответственно в основной и в контрольной группах - 56 ± 7 ($p < 0,001$) и 57 ± 8 ($p < 0,001$); 60 ± 5 ($p < 0,001$) и 58 ± 7 ($p < 0,001$); 62 ± 10 ($p < 0,001$) и 64 ± 10 ($p < 0,01$)).

Преимущественно низким было 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 ($p < 0,01$)) и жизненная активность (60 ± 5 в основной группе ($p < 0,001$) и 58 ± 7 в контрольной группе ($p < 0,001$)).

Так, в основной группе психическое здоровье возросло с 56 ± 7 до 79 ± 9 ($p < 0,01$); в контрольной же группе улучшение показателя психического здоровья носит статистический недостоверный характер (57 ± 8 до 64 ± 7 $p > 0,05$). В основной группе возросло эмоциональное функционирование с 62 ± 10 до 95 ± 5 ($p < 0,01$), в контрольной группе с 64 ± 10 до 75 ± 12 ($p > 0,05$)), жизненная активность с 60 ± 5 до 75 ± 5 в основной группе ($p < 0,05$) и с 58 ± 7 до 62 ± 5 в контрольной группе.

Исходя из вышеперечисленного, на качество жизни больного существенное влияние оказывают как заболевание, так и проводимое лечение.

Результаты нашего исследования показывают, что в группе больных, с применением лазерной терапии, значения качества жизни достоверно повысились, что сопровождалось улучшением состояния здоровья, жизненной активности, эмоционального состояния, устранением депрессивных и тревожных переживаний, тогда как у больных контрольной группы после стандартного медикаментозного лечения улучшение показателей качества жизни было незначительным.

Таблица 9 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 ± 6 ^{###}	86 ± 5 ^{**}	67 ± 10 ^{##}	79 ± 6
RP-ролевое функционирование	100	70 ± 10 ^{##}	96 ± 4 ^{**}	71 ± 9 ^{##}	81 ± 10
BP-интенсивность боли	100	70 ± 4 ^{###}	85 ± 6 [*]	68 ± 7 ^{###}	77 ± 11
GH-общее состояние здоровья	100	71 ± 5 ^{###}	89 ± 7 [*]	71 ± 5 ^{###}	74 ± 6
VT-жизненная активность	100	60 ± 5 ^{###}	75 ± 5 [*]	58 ± 7 ^{###}	62 ± 5
SF-социальное функционирование	100	70 ± 7 ^{###}	91 ± 5 ^{**}	69 ± 6 ^{###}	79 ± 10
RE-эмоциональное функционирование	100	62 ± 10 ^{###}	95 ± 5 ^{**}	64 ± 10 ^{##}	75 ± 12
MH-психическое здоровье	100	56 ± 7 ^{###}	79 ± 9 ^{**}	57 ± 8 ^{###}	64 ± 7
PSH – суммарные измерения физического здоровья	100	73 ± 6 ^{###}	92 ± 5 ^{**}	74 ± 8 ^{###}	81 ± 8
MSH-- суммарные измерения психологического здоровья	100	64 ± 7 ^{###}	84 ± 6 ^{**}	61 ± 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

ГЛАВА IV. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛАЗЕРНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

У всех обследованных больных с целью осуществления сопоставления следствия терапии рассматривалась 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 10.

Таблица 10 Клинические показатели

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

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

На основании показанных значений в таблице 10, доказано, 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 однонаправленное снижение индекса Ричи. В основной группе после лечения снижение индекса Ричи отражающее артралгию, носило статистический достоверный характер, тогда как в контрольной группе это снижение имеет статистический недостоверный характер. Так, в основной группе суставной индекс 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.

Отмечаются высокие баллы индекса Ричи у пациентов в обеих группах до лечения. Так, больных с повышенным содержанием индекса Ричи, в основной группе, страдающим ревматоидным артритом до 5 лет было 48(48,9%), больных, страдающих ревматоидным артритом более 5 лет, 50 (51,1%).

В контрольной группе больных, страдающих ревматоидным артритом до 5 лет, с повышенным индексом Ричи было 17(53,1%), более 5 лет 15(46,9%) больных. После проведенного лечения в основной группе как у больных,

страдающих ревматоидным артритом до 5, так и более 5 лет отметилось достоверное снижение индекса Ричи.

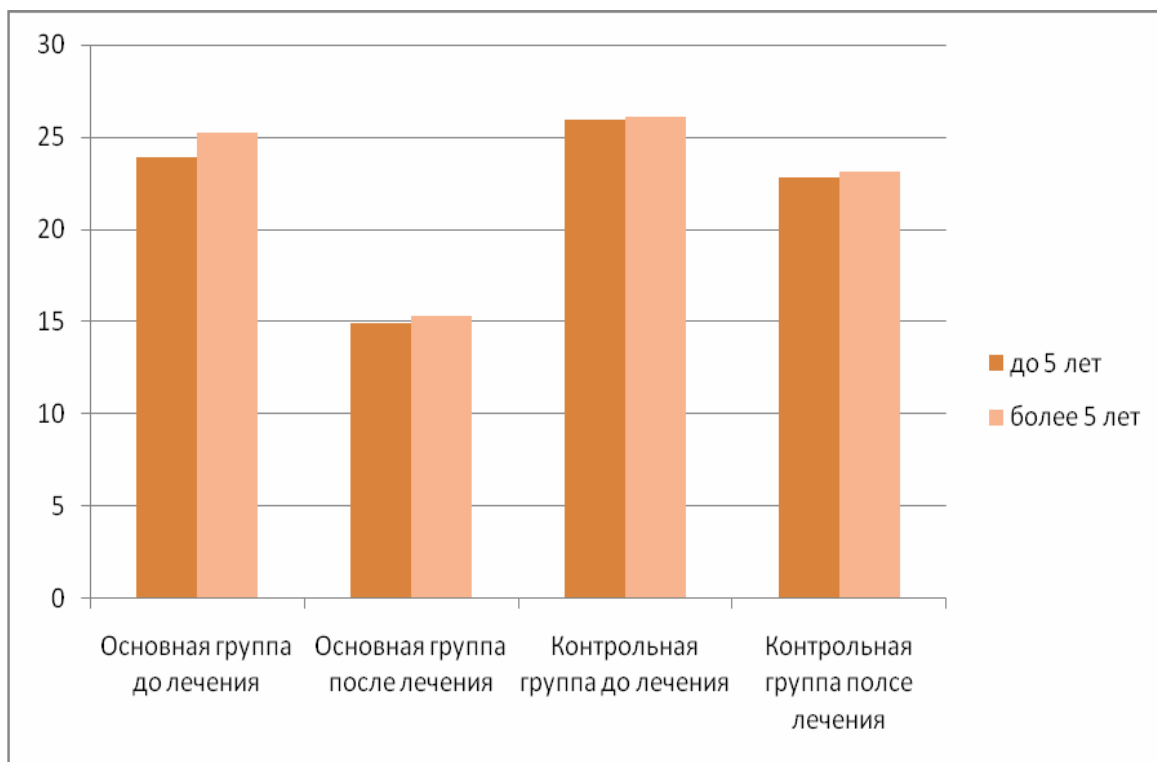


Рисунок. 2. Распределение больных по суставному индексу Ричи до и после лечения.

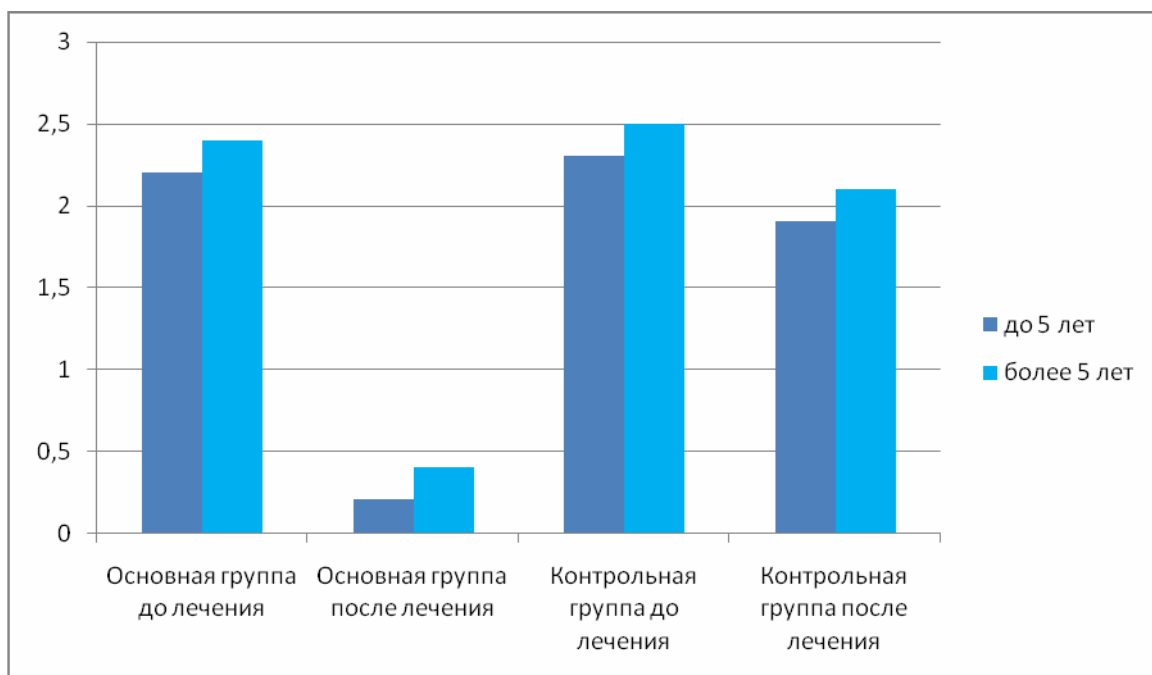


Рисунок. 3. Распределение больных по артралгии до и после лечения

Количество баллов, отражающих артралгию в первой и второй подгруппах, составило $2,2 \pm 0,2$ и $2,4 \pm 0,2$ соответственно; в контрольной группе $2,3 \pm 0,2$ и $2,5 \pm 0,2$. Количество больных, в основной группе, страдающих ревматоидным артритом до 5 лет было 48(48,9%), в контрольной 17(48,9%), больных, страдающих ревматоидным артритом более 5 лет, 50 (51,1%), в контрольной 15(51,1%), что отражено на рисунке

3.

Полученные нами данные отражают наличие у пациентов выраженного болевого синдрома, независимо от длительности заболевания.

После лечения в обеих группах независимо от длительности заболевания нами выявлено однонаправленное снижение количества баллов, отражающих артралгию. Однако следует заметить, что в основной группе после лечения снижение количества баллов, отражающих артралгию, носило статистический достоверный характер, тогда как в контрольной группе это снижение имеет статистический недостоверный характер. В основной группе обеих подгрупп количество баллов, отражающих

артралгию, снизилось с $2,2 \pm 0,2$ до $0,2 \pm 0,2$ баллов ($p < 0,001$) и с $2,4 \pm 0,2$ до $0,4 \pm 0,2$ баллов ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе этот показатель носил статистически недостоверное снижение и снизился с $2,3 \pm 0,2$ до $1,9 \pm 0,2$ баллов ($p > 0,05$) и с $2,5 \pm 0,2$ до $2,1 \pm 0,2$ баллов ($p > 0,05$).

По итогам представленных результатов, подключение ВЛОК в комплексную терапию ревматоидного артрита сопровождается более выраженным обезболивающим эффектом по сравнению с традиционной медикаментозной терапией.

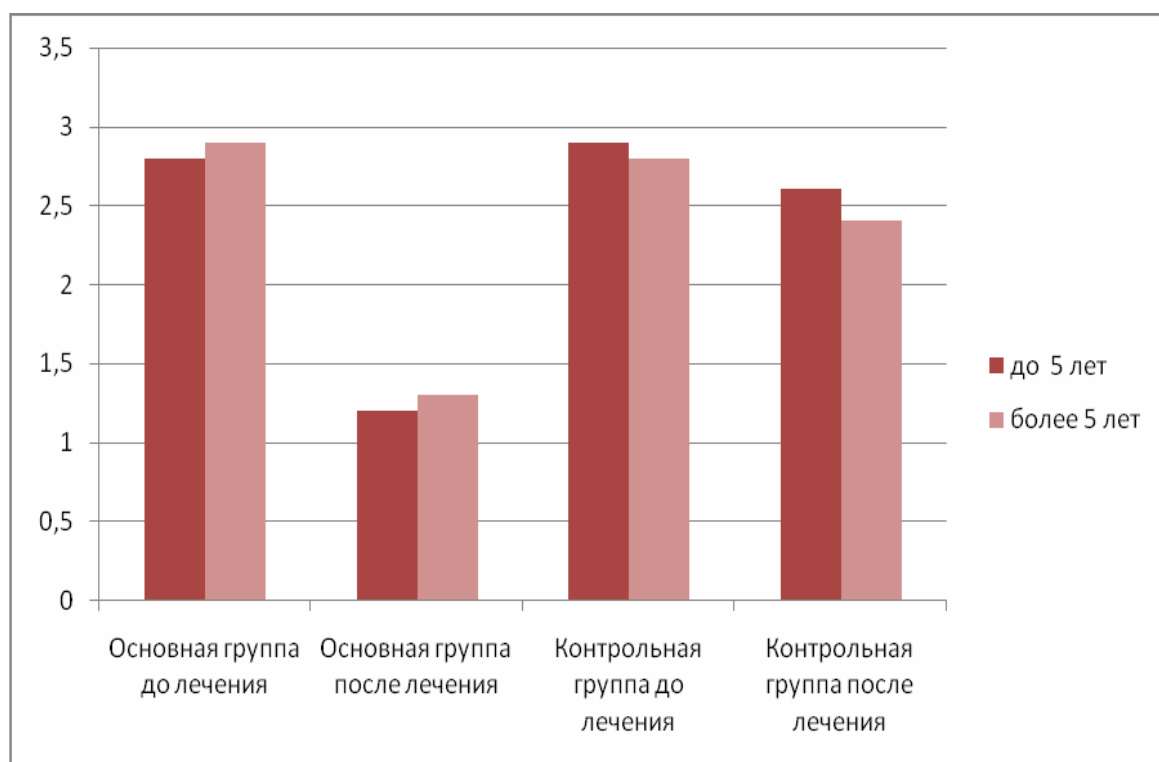


Рисунок.4. Распределение больных по утренней скованности до и после лечения

Наряду с болевым синдромом важным критерием диагностики и клиническим проявлением ревматоидного артрита является утренняя скованность в суставах. В нашем исследовании утренняя скованность отмечалась в основном в первой половине дня и продолжалась в основной

группе первой подгруппы $2,8 \pm 0,2$ часа что что было выявлено у 48 больных, во второй подгруппе $2,9 \pm 0,2$, что было выявлено у 50 больных, а в контрольной группе $2,9 \pm 0,2$ часа и $2,8 \pm 0,2$ часа, что выявлено у 17 и 15 больных соответственно (рис 4).

Для выявления влияния лазерной терапии на длительность и выраженность такого симптома ревматоидного артрита как утренняя скованность мы проанализировали динамику этого симптома у больных в процессе лечения. После лечения у больных ревматоидным артритом выявлены разнонаправленные изменения в контрольной и основной группах независимо от длительности заболевания. Так, в основной группе продолжительность утренней скованности в первой подгруппе, которую составили больные с длительностью заболевания менее 5 лет, достоверно снизилась с $2,8 \pm 0,2$ до $1,2 \pm 0,3$ часов ($p < 0,001$), во второй подгруппе, которую составили больные с длительностью заболевания более 5 лет, утренняя скованность снизилась с $2,9 \pm 0,2$ до $1,3 \pm 0,3$ часов ($p < 0,001$), а в контрольной группе длительность утренней скованности снизилась в первой подгруппе с $2,9 \pm 0,2$ до $2,6 \pm 0,3$ часов ($p < 0,001$), во второй подгруппе с $2,8 \pm 0,2$ часа до $2,4 \pm 0,3$ часа и сохранялась более длительное время.

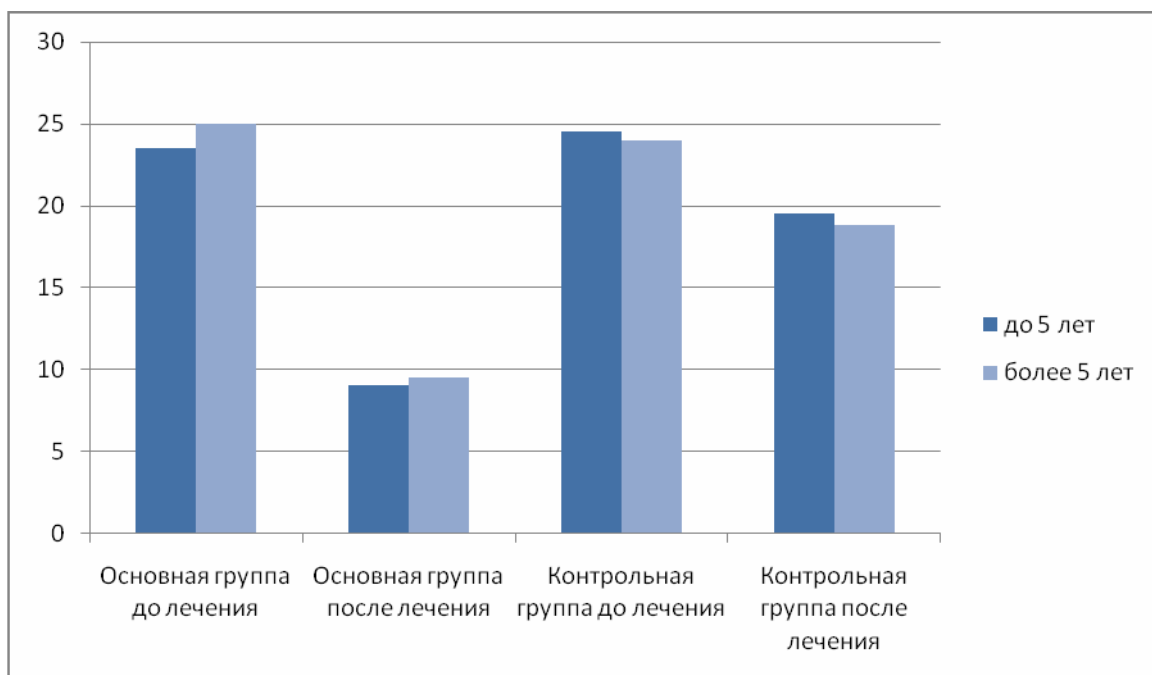


Рисунок.5. Распределение больных по количеству воспаленных суставов до и после лечения

Одним из важнейших клинических симптомов, по которому врач может судить об эффективности лечения, является количество воспаленных суставов. Динамика этого важнейшего клинического симптома в исследуемых группах в процессе лечения представлена в таблице 10.

Число болезненных суставов у пациентов первой подгруппы основной группы составило $23,5 \pm 1,9$, у пациентов второй подгруппы $25 \pm 1,9$; в контрольной группе $24,5 \pm 1,7$ и $24 \pm 1,7$.

Впоследствии лечения количество воспаленных и болезненных суставов снижается в обеих группах, однако степень этого снижения и статистическая достоверность снижения различна. Так в основной группе у больных с длительностью заболевания менее 5 лет количество воспаленных суставов достоверно уменьшилось с $23 \pm 1,9$ до $9 \pm 1,8$ ($p < 0,001$), у больных с длительностью заболевания более 5 лет с $25 \pm 1,9$ до $9,5 \pm 1,9$ ($p < 0,001$), в контрольной же группе снижение хоть и носило статистически достоверный характер, однако этот показатель оставался

довольно высоким и составил $19,5 \pm 1,8$ и $18,8 \pm 1,8$ после лечения $p < 0,05$), что по нашему мнению свидетельствует о сохраняющейся у этих больных активности воспалительного процесса на фоне традиционной медикаментозной терапии, что также отражено на рисунке 5.

Следовательно, включение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексную терапию больных ревматоидным артритом купирует болевой синдром, уменьшению числа воспаленных и болезненных суставов, что сопровождается улучшением качества жизни пациентов независимо от длительности заболевания.

В качестве иллюстрации положительного влияния включения в комплексную терапию ревматоидного артрита низкоинтенсивного лазерного излучения приводим краткие примеры.

Клинические примеры

Пример 1. (выписка из истории болезни № 797). Больной А. 45 лет. Поступил в ревматологическое отделение с жалобами на: боли в мелких суставах кистей, лучезапястных, плечевых, припухлость суставов, ограничение объема движений в них из-за сильных болей, скованность, длящуюся практически в течение всего дня, общую слабость.

Дебют заболевания в течение года, когда появились боли, ограничение движений, припухлость мелких суставов кистей. Начало заболевания связывает с сильным переохлаждением и перенесенным психо-эмоциональным расстройством. Постепенно в процесс начали вовлекаться плечевые суставы, лучезапястные и другие. При обследовании был верифицирован диагноз «Ревматоидный артрит».

Настоящее ухудшение состояния последние 1,5 месяца, когда усилились вышеперечисленные жалобы.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести.

Statuslocalis – дефигурация пястно-фаланговых, лучезапястных суставов за счет экссудативно – пролиферативных изменений. Пальпация суставных щелей болезненная. Симптом поперечного сжатия кистей положительный. Объем движений в суставах ограничен. Гипотрофия межкостных, всех групп мышц. ВАШ – 80 баллов. Суставной индекс Ричи- 23,4 баллов, артралгия – 2, 2 балла, утренняя скованность – 2,5 часов.

ЧДД 17 в 1 мин. В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет.

Сог – тоны звучные, ритм сохранен. ЧСС – 75 уд в 1 мин. АД 110/70 мм.рт.ст.

Живот мягкий, безболезненный. Печень не выходит из - под края реберной дуги. Размеры печени по Курлову 9-8-7 см.

Болезненность в области почек при поколачивании в поясничной области отрицательна.

Общий анализ крови: Eг - $3,85 \times 10^{12}$ /л, Hb- 125 г/л, Ht – 34.9%, Le- $9,3 \times 10^9$ / л, Tr- 270×10^9 / л, СОЭ – 27 мм/час.

Общий анализ мочи без патологических изменений.

Индекс DAS28 до проведенного лечения составил – 5,1.

Биохимический анализ крови: РФ- 23 е., СРБ +++ . Исследование АЦЦП – 169 Ед/мл.

Р^о-гр. кистей рук: визуализируется сужение суставной щели с краевыми остеофитами костей дистальных и проксимальных межфаланговых суставов.

Уровень мелатонина до лечения составил – 4,22 пг/мл, кортизола – 2,8 нг/мл

Назначен курс внутривенного лазерного облучения крови в течение 10 дней с чередованием через день излучающих головок. Процедуры проводились без выходных в комбинации с приемом медикаментозных препаратов.

К пятой процедуре больной стал отмечать уменьшение болевого синдрома, уменьшение припухлости в суставах, увеличение объема движений в пораженных суставах, уменьшение скованности в суставах. К окончанию курса лечения болевой синдром купировался, объем движений в пораженных суставах значительно увеличился, стал свободнее. Деформация суставов практически отсутствовала. Утренней скованности больной после лечения практически не отмечал. ВАШ – 30 баллов. Суставной индекс Ричи- 14,9 баллов, артралгия – 1, 2 балла.

При исследовании общего анализа крови после лечения отмечена положительная динамика: снижение уровня лейкоцитов, СОЭ. $E_r - 4,1 \times 10^{12}$ /л, $H_b - 135$ г/л, $H_t - 37.9\%$, $Le - 6,5 \times 10^9$ / л, $Tr - 255 \times 10^9$ / л, СОЭ – 8 мм/час.

В биохимическом анализе крови отмечено снижение уровня РФ и СРБ:
РФ- 10 е., СРБ +.

После проведенного комплексного лечения, нами отмечено снижение уровня мелатонина до 1,6 пг/мл, увеличение кортизола до 6,0 нг/мл. Индекс DAS28 – после проведенного комплексного лечения у данного больного составил 1,65.

Пример 2. (выписка из истории болезни № 1065). Больная К., 50 лет. Страдает ревматоидным артритом 14 лет. Дебют заболевания с боли и припухлости в мелких суставах кистей и припухлости коленных суставов. Начало заболевания связывает с менопаузой. Позже присоединились другие группы суставов, со временем и деформация. В 2001 году был выставлен диагноз «Ревматоидный артрит».

Ухудшение состояния последние несколько месяцев в виде появления более «воспалительного» характера в мелких суставах кистей, стоп, голеностопных, лучезапястных, коленных, локтевых, плечевых, тазобедренных суставах, припухлость суставов, деформация пораженных суставов, ограничение объема движений в них, скованность в течение дня, выраженную слабость.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести.

Statuslocalis – деформация, дефигурация проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых, локтевых, плечевых, лучезапястных, плюснефаланговых, межфаланговых стопы, голеностопных, коленных суставов за счет экссудативно – пролиферативных явлений. Кожа над суставами гиперемирована, горячая на ощупь. Пальпация суставных щелей болезненная. Симптом поперечного сжатия кистей положительный. Объем движений в суставах ограничен. Сила сжатия руки в кулак примерно 3 балла. Гипотрофия межостных, всех групп мышц. ВАШ – 90 баллов. Суставной индекс Ричи- 21,7 баллов, артралгия – 2,0 балла, утренняя скованность – 2,3 часа.

Коленные суставы: сгибание – 150° , разгибание- 130°

В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 17 в 1 мин.

Сердце – тоны звучные, ритм сохранен. ЧСС – 75 уд в 1 мин. АД 110/70 мм.рт.ст.

Живот мягкий, безболезненный. Печень не выходит из - под края реберной дуги. Размеры печени по Курлову 9-8-7 см.

Болезненность в области почек при поколачивании в поясничной области отрицательна.

При проведении дополнительных исследований:

Общий анализ крови: Eг - $3,2 \times 10^{12}$ /л, Hb- 100г/л, Ht – 29.9%, Le- $12,3 \times 10^9$ / л, Tr- 269×10^9 / л, СОЭ – 28мм/час.

Общий анализ мочи без патологических изменений.

Биохимический анализ крови: РФ- 30 е., СРБ +++ . Исследование АЦЦП – 175 Ед/мл.

Р^о-гр. кистей рук: визуализируется сужение суставной щели с краевыми остеофитами костей дистальных и проксимальных межфаланговых суставов.

R^o-гр. коленных суставов: в прямой и боковой проекциях визуализируется сужение суставной щели с краевыми остеофитами костей и углов надколенника до 2 мм длиной, субхондральным остеосклерозом поверхностей.

R^o-гр. стопы: визуализируется сужение суставной щели 1-го плюснефалангового сустава 1-го пальца с субхондральным остеосклерозом суставных поверхностей, краевыми разрастаниями и сужением щели. Прослеживается подвывих костей.

Уровень мелатонина до лечения составил – 4,5 пг/мл, кортизола- 1,5 нг/мл. Индекс DAS28 до проведенного лечения составил – 6,0.

Назначен курс внутривенного лазерного облучения крови в течение 10 дней с чередованием через день излучающих головок. Процедуры проводились без выходов в комбинации с медикаментозными препаратами.

К пятой процедуре больной стал отмечать уменьшение болевого синдрома, уменьшение припухлости в суставах, увеличение объема движений в пораженных суставах, уменьшение скованности в суставах. К окончанию курса лечения болевой синдром купировался, объем движений в пораженных суставах значительно увеличился, купировались явления синовита. Дефигурация суставов практически отсутствовала. Утренней скованности больной после лечения практически не отмечал. ВАШ – 40 баллов. Суставной индекс Ричи- 21,6 баллов, артралгия – 2, 4 балла, утренняя скованность – 2,8 часов.

При исследовании общего анализа крови после лечения отмечена положительная динамика: снижение уровня лейкоцитов, СОЭ. $E_r - 4,1 \times 10^{12}$ /л, $H_b - 125$ г/л, $H_t - 37.9\%$, $Le - 6,5 \times 10^9$ / л, $Tr - 255 \times 10^9$ / л, СОЭ – 13 мм/час.

В биохимическом анализе крови отмечено снижение уровня РФ и СРБ: РФ- 9 е., СРБ +.

После проведенного комплексного лечения, нами отмечено снижение уровня мелатонина до 1,5 пг/мл, увеличение кортизола до 3,78 нг/мл. Индекс DAS28 – после проведенного лечения 3,5.

Таким образом, приведенные краткие выписки из историй болезней свидетельствуют о снижении уровня мелатонина, повышении уровня кортизола, более быстрому купированию болевого синдрома, а также достоверному снижению степени активности заболевания.

ГЛАВА V. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ИССЛЕДУЕМЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

Одним из наиболее частых клинических проявлений ревматоидного артрита является артралгия и припухлость в суставах. При этом клинический опыт свидетельствует, что ревматоидный артрит является заболеванием с четко выраженной суточной периодичностью.

В механизмах возникновения и развития ревматоидного артрита важную роль играют различные нейроэндокринные нарушения, а также изменения на уровне микроциркуляторного русла.

По нашему мнению немаловажным было выявить наличие корреляционных связей между одним из основных симптомов ревматоидного артрита - артралгией и уровнем мелатонина, кортизола, показателем микроциркуляции (ПМ), показателями амплитудно- частотного спектра микроциркуляции, показателями качества жизни.

Полученные нами корреляционные связи отображены на рисунке 6, где между артралгией и мелатонином имеется средней силы положительная связь ($r=0,56$; $p<0,001$). Отрицательная связь средней силы выявлена между артралгией и кортизолом ($r = -0,61$) ($p= 0,058^{**}$).

Прослеживалась отрицательная зависимость выраженности артралгии от уровня кортизола, достоверность которой статистически доказать не удалось ($r = -0,61$; $p= 0,58$).

Выявленная во время осуществления корреляционного анализа взаимосвязь между артралгией и мелатонином и кортизолом подтверждает патогенетическую роль мелатонина и кортизола в развитии ревматоидного артрита.

Коэффициент корреляции между артралгией и показателем активности DAS-28 составил $r=0,48$ ($p<0,5$). Отрицательная связь средней силы выявлена между артралгией и психическим здоровьем МН ($r=-0,53$; $p<0,001$) эмоциональным функционированием RE ($r=-0,52$; $p=0,048$), жизненной активностью VT ($r=-0,42$; $p=0,049$).

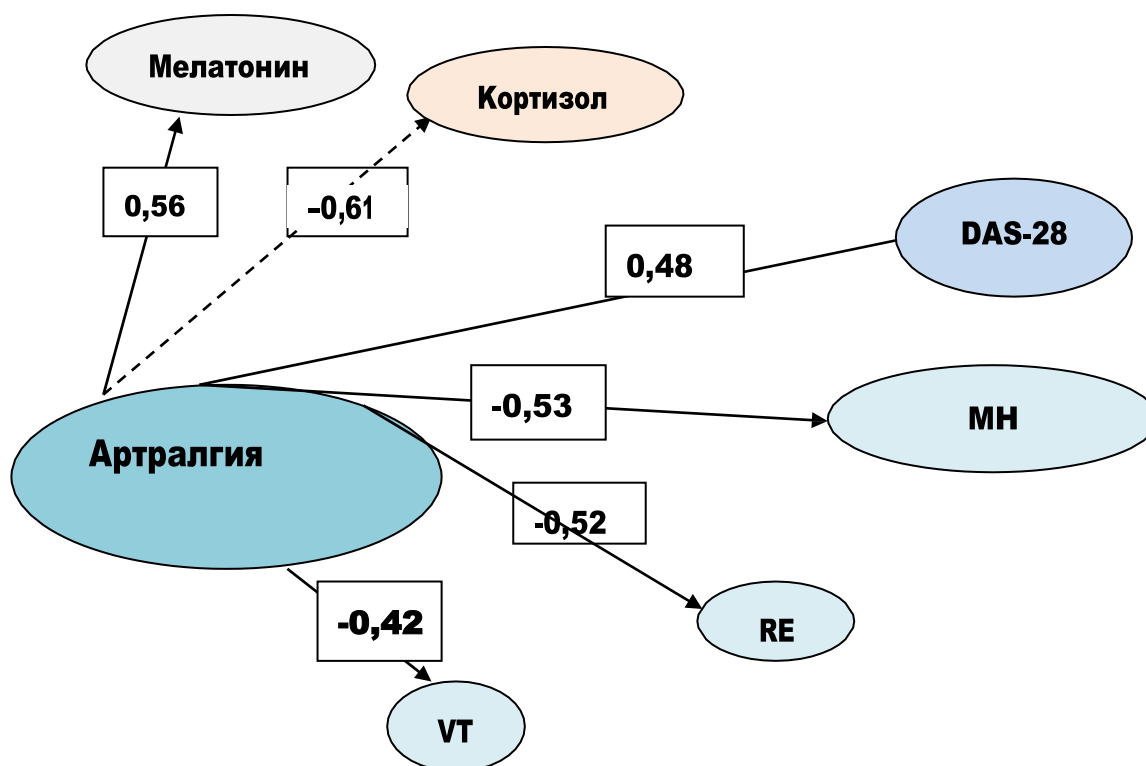


Рисунок.6. Корреляционная связь артралгии с изучаемыми показателями у больных ревматоидным артритом

Итоги корреляционного анализа между мелатонином кортизолом, утренней скованностью, количеством воспаленных суставов, показателем активности заболевания DAS-28, показателем микроциркуляции (ПМ), показателями амплитудно-частотного спектра микроциркуляции:

амплитудой сверхмедленных колебаний (Aa), амплитудой медленных колебаний (ALF); некоторыми показателями качества жизни представлены на рисунке 6.

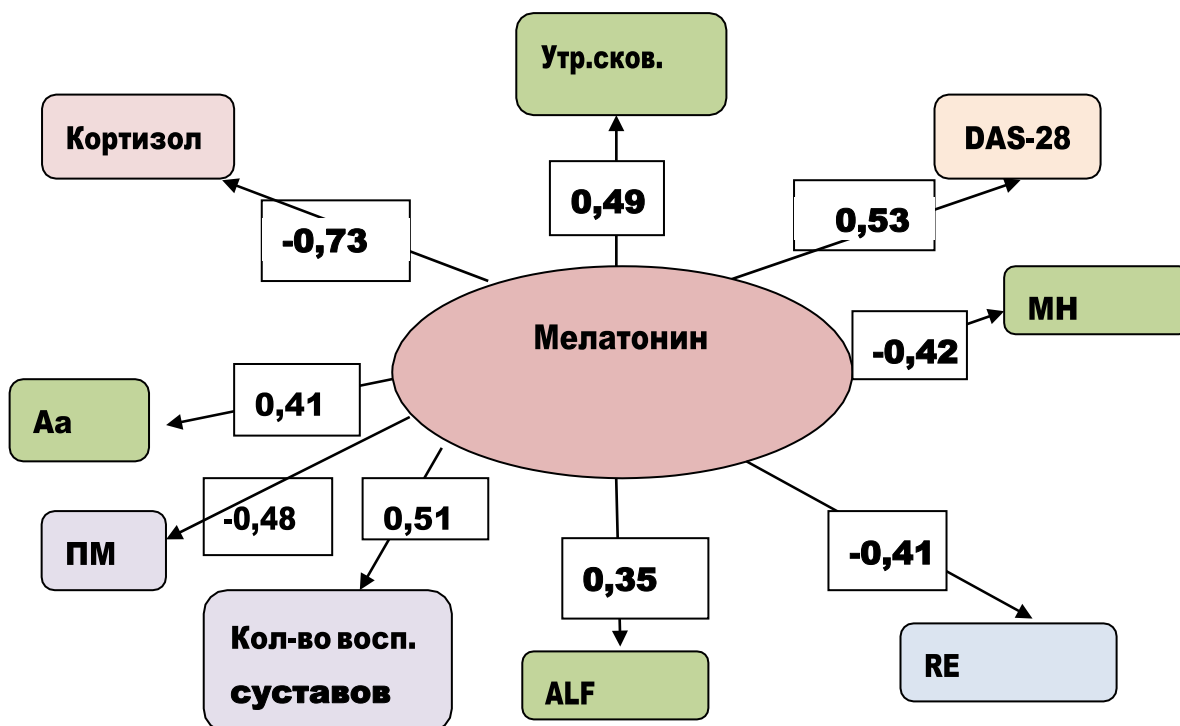


Рисунок. 7. Корреляционная связь мелатонина с некоторыми показателями у больных ревматоидным артритом.

Итак, между мелатонином и кортизолом выявлена сильная отрицательная связь ($r = -0,73$; $p=0,001$). Коэффициент корреляции между мелатонином и показателем активности DAS-28 составил $r = 0,53$ ($p=0,05$). Отрицательная связь средней силы выявлена между мелатонином и психическим здоровьем МН ($r=-0,42$; $p=0,046$), эмоциональным функционированием RE ($r = -0,41$; $p=0,048$), жизненной активностью VT ($r=-0,31$; $p=0,012$). Прямая связь определена между мелатонином и показателями амплитудно-

частотного спектра Aa ($r = 0,41; p = 0,033$) и ALF ($r = 0,35; p = 0,025$). Обратная связь выявлена между мелатонином и показателем микроциркуляции ($r = -0,48; p = 0,001$), а также положительная связь средней степени между мелатонином и количеством воспаленных суставов ($r = 0,51; p = 0,45$), а также с показателем утренней скованности ($r = 0,49; p = 0,028$).

Выявленные нами корреляционные связи свидетельствуют о роли мелатонина в развитии воспалительного процесса у больных ревматоидным артритом, а также о его влиянии на микроциркуляторное русло. Полученные нами данные согласуются с результатами других авторов [4,122,152].

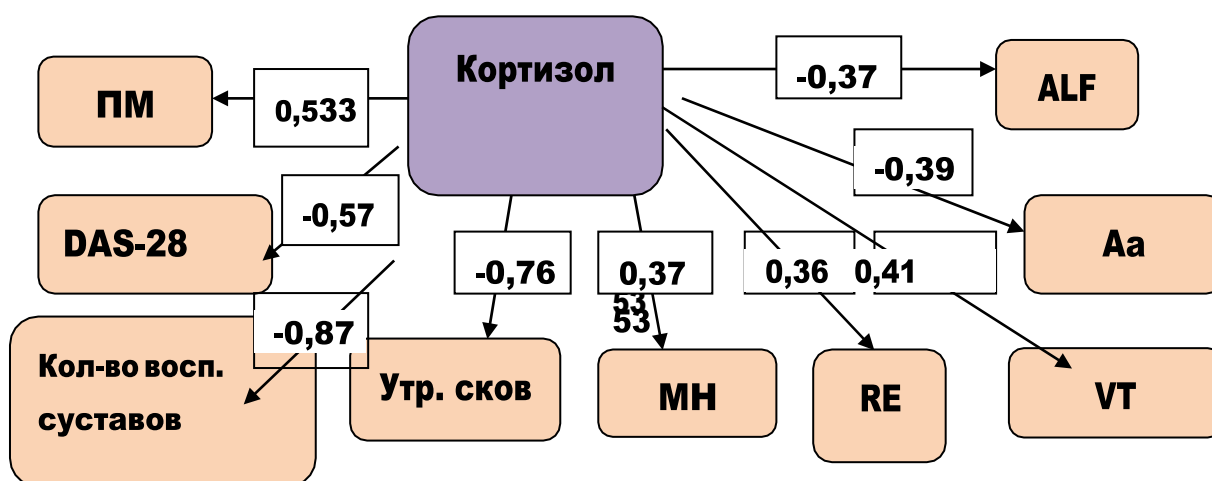


Рисунок.8. Корреляционная связь кортизола с некоторыми показателями у больных ревматоидным артритом

Корреляционные связи кортизола с некоторыми показателями у больных ревматоидным артритом представлены на рисунке 8. По итогам корреляционного анализа обнаружена отрицательная связь средней силы между кортизолом и показателем активности DAS-28 ($r = -0,57; p = 0,001$).

Отрицательная связь выявлена между кортизолом и показателями амплитудно-частотного спектра Aa ($r = -0,39$) ($p = 0,011^{**}$) и ALF ($r = -0,37$)

($p=0,040^{**}$), а также положительная связь средней степени между кортизолом и показателем микроциркуляции ($r = 0,53$) ($p= 0,001^{***}$).

Сильная отрицательная связь выявлена между кортизолом и количеством воспаленных суставов ($r = -0,87$; $p= 0,001$), и средней степени отрицательная связь между кортизолом и утренней скованностью ($r = - 0,76$; $p= 0,011$).

О взаимосвязи между содержанием кортизола и качеством жизни у больных ревматоидным артритом свидетельствует наличие прямой корреляционной связи с психическим здоровьем МН ($r =0,37$; $p= 0,05$), эмоциональным функционированием RE ($r = 0,36$; $p=0,63$), жизненной активностью VT ($r= 0,41$; $p=0,48$).

По результатам проведенного анализа, выявленные корреляции характеризуют достаточно близкую функциональную связь между уровнем мелатонина, кортизола и клиническими проявлениями ревматоидного артрита, показателями микроциркуляции, амплитудно - частотного спектра микроциркуляторного русла, качеством жизни больных ревматоидным артритом, что подтверждает патогенетическую роль мелатонина, кортизола, нарушений на уровне микроциркуляторного русла в возникновении и развитии ревматоидного артрита.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ревматические заболевания актуальны во всем мире. В связи с этим, по инициативе Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) первое десятилетие XXI века провозглашено декадой костей и суставов.

Сотни многообразных воспалительных, невоспалительных и метаболических болезней и синдромов объединяют ревматические заболевания [13].

Минимум с двух точек зрения следует рассматривать социальную значимость ревматических заболеваний как, впрочем, и любых других - во-первых, через призму государственных приоритетов и, во-вторых, с позиции отдельного пациента и/или его семьи, хотя, естественно, обе позиции тесно взаимосвязаны. Из-за развития ревматических болезней и вызванных ими временными или стойкими трудопотерями, выбытие гражданина из производственной сферы вследствие преждевременной смерти характеризует ревматоидный артрит как проблему государственного (общественного) уровня, где на первый план выходят экономические потери, в связи с недопроизводством общественного продукта, которые ложатся на плечи общества и государства [20].

Ревматические заболевания, включая ревматоидный артрит, имеют социальную значимость для больного и его семьи и складываются из двух частей: во-первых это финансовые потери, которые необходимы для диагностики и терапии собственной болезни, во-вторых это боль, страдание и ухудшение качества жизни. Все большие масштабы приобретает проблема неуклонного повсеместного роста больных с ревматоидным артритом. Накопленные к настоящему времени данные позволяют рассматривать ревматоидный артрит 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. Однако многие факторы, принимающие участие в механизмах развития ревматоидного артрита остаются либо не до конца изученными, либо спорными, что требует дальнейшего изучения этой проблемы [13,20,21].

Как известно, ревматоидный артрит является заболеванием с четко выраженной циркадной (суточной) периодичностью [42]. Дефекты на уровне оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники приводят к хронизации РА. При РА выявлено нарушение эндогенной выработки кортизола, что является важным для устранения повышенной работы иммунной системы и хронизации воспаления [30,42,48,82,122].

Известно, что 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.

Известно, что 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.

В последние годы внутривенное лазерное облучение крови находит все большее применение в практической медицине. Литературные данные свидетельствуют об эффективности использования лазерного излучения в комплексной терапии при многих заболеваниях. Вместе с тем, практически отсутствуют данные об использовании лазерного излучения в лечении больных ревматоидным артритом, что и являлось целью нашего

исследования, и в частности, нами была определена цель: изучить влияние НИЛИ на уровень мелатонина, кортизола и некоторые показатели микроциркуляции у больных ревматоидным артритом.

Для решения поставленной цели нами было обследовано 128 пациентов с диагнозом ревматоидный артрит. 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).

Из представленных данных в основной и контрольной группах, до лечения, уровень мелатонина был в пределах нормы. По результатам же работы других авторов, исследовавших уровень мелатонина у больных ревматоидным артритом, его значение в утренние часы было несколько выше по сравнению с нормой [122]. После лечения в основной группе нами отмечено достоверное снижение уровня мелатонина: у пациентов, страдающих ревматоидным артритом до 5 лет (I подгруппе) с $4,03 \pm 0,06$ до $1,55 \pm 0,08$ пг/мл ($p < 0,001$), у пациентов, страдающих ревматоидным артритом более 5 лет (II подгруппа) с $5,06 \pm 0,06$ до $1,83 \pm 0,08$ ($p < 0,001$).

Учитывая литературные данные [122,180] о способности мелатонина стимулировать секрецию провоспалительных цитокинов, полученные нами данные, по нашему мнению, свидетельствуют о снижении активности воспалительного процесса при ревматоидном артрите. Эти данные мы не можем сопоставить с данными других авторов, так как динамика содержания мелатонина в процессе лечения у больных ревматоидным артритом ранее не изучалась.

Уровень кортизола в сравнении с нормой в обеих подгруппах до лечения был снижен, что совпадает с результатами других авторов и отражает

относительную надпочечниковую недостаточность[122,127,129,180]. У больных основной и контрольной группы, страдающих ревматоидным артритом более 5 лет, уровень кортизола до лечения составил $1,44 \pm 0,11$ нг/мл, и $1,64 \pm 0,26$ нг/мл ($p < 0,05$) соответственно.

В группе больных с длительностью ревматоидного артрита менее 5 лет уровень кортизола также достоверно был снижен и составил в основной группе $2,75 \pm 0,11$ нг/мл, в контрольной группе - $2,86 \pm 0,26$ нг/мл ($p < 0,01$).

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 $3,21 \pm 0,16$ ($p < 0,05$).

Учитывая литературные данные [122,127,129,180] о противовоспалительной способности кортизола, полученные нами данные, по нашему мнению свидетельствуют о снижении активности воспалительного процесса при ревматоидном артрите, что совпадает с мнением других авторов, в исследовании которых применялся накожный метод лазерной терапии у больных ревматоидным артритом[127].

Вместе с тем результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что после лечения у больных ревматоидным артритом независимо от длительности заболевания сохраняется относительная надпочечниковая недостаточность, так как несмотря на достоверное возрастание уровня кортизола его значения не достигают значений нормы ни в основной, ни в контрольной группах.

Таким образом, включение НИЛИ в комплексную терапию ревматоидного артрита сопровождается достоверным снижением уровня мелатонина и

повышением содержания кортизола, что объясняет снижение активности воспалительного процесса при ревматоидном артрите.

Исследование эффективности проводимого лечения включало использование в качестве критериев оценки как субъективных наблюдений пациента, согласно которым определялось снижение болевых ощущений и улучшения качества жизни, так и объективных методов исследования.

При оценке эффективности симптоматического действия НИЛИ и анализа динамики артрологического статуса и лабораторных показателей нами использовался показатель активности заболевания DAS -28. Полученные данные представлены в таблице № 5.

Индекс DAS 28 является одним из показателей активности заболевания. До лечения в основной группе вторая степень активности по индексу DAS 28 нами выявлена у 43 пациентов, третья степень активности у 50 пациентов. В контрольной группе эти цифры составили 14 и 15 человек соответственно. У пациентов, получающих лишь медикаментозную терапию, после лечения I степень активности выявлена у 37 (38,5%) пациентов, II степень активности у 22 больных (23%) и у 37 человек (38,5%) наступила ремиссия. У пациентов, получающих комбинированную терапию, ремиссия отмечалась у 5 (15,7%) человек, I степень активности у 8 человек (25%), II степень активности у 19 пациентов (59,3%).

Как видно из представленных данных после лечения активность процесса снижается в обеих группах, однако в основной группе значения индекса DAS-28 - $2,64 \pm 0,07$ соответствуют минимальной степени активности, тогда как в контрольной группе сохраняется более высокая степень активности (индекс DAS-28 = $3,75 \pm 0,14$).

Таким образом, включение НИЛИ в комплексную терапию ревматоидного артрита сопровождается достоверным и более выраженным снижением активности заболевания, тогда как в контрольной группе снижение

активности носит менее выраженный характер, что подтверждено снижением активности ревматоидного артрита по показателю DAS-28 в раннее проведенном исследовании[18].

Включение НИЛИ по предложенной методике в комплексную терапию больных ревматоидным артритом, способствовало также достоверной положительной динамике всех клинических параметров. Так, в результате сравнительной оценки динамики боли в покое в группах до и после лечения выявлено, что наибольшая эффективность была достигнута в группе, получавшей комплексное лечение с применением НИЛИ. Подобное положительное влияние отмечено также и в отношении боли при движении, пальпации и утренней скованности.

Для дополнительной оценки влияния проводимого лечения нами использовался опросник качества жизни SF-36. Данные опросника SF-36 до лечения у больных ревматоидным артритом свидетельствуют о ухудшении психического здоровья, эмоционального функционирования, жизненной активности, что соответствует результатам других авторов [163].

После лечения в основной группе по данным опросника SF-36 отмечается достоверная положительная динамика. Так, в основной группе показано улучшение показателя психического здоровья с 56 ± 7 до 79 ± 9 ($p < 0,01$); в контрольной же группе изменение показателя психического здоровья оказалось статистически недостоверным (57 ± 8 до 64 ± 7 $p > 0,05$). В основной группе улучшился показатель эмоционального функционирования с 62 ± 10 до 95 ± 5 ($p < 0,01$), в контрольной группе изменения были статистически недостоверными ($p > 0,05$). Показатель жизненной активности улучшился с 60 ± 5 до 75 ± 5 в основной группе ($p < 0,05$) и с 58 ± 7 до 62 ± 5 ($p > 0,05$) в контрольной группе.

Таким образом, полученные нами результаты с использованием опросника SF-36 позволяют нам говорить о том, что как сама болезнь, так и

рекомендованная терапия выражено влияют на качество жизни пациента. При этом нами получены убедительные данные об улучшении качества жизни при включении в комплексную терапию низкоинтенсивного лазерного облучения. Сравнить наши данные с результатами других авторов мы не можем, так исследование влияния низкоинтенсивного лазерного облучения на качество жизни у больных ревматоидным артритом в доступной нам литературе нам не встречалось.

В ходе исследования мы получили сведения о том, что у больных ревматоидным артритом имеются расстройства в микроциркуляторном русле кровотока. До терапии в обеих группах преобладали лица с застойно - стазическим типом микроциркуляции. Возникновение застойно-стазического типа микроциркуляции обусловлено функциональным и структурным повреждением микроциркуляторного русла.

В основной группе до лечения застойно-стазический тип микроциркуляции отмечался у 56 пациентов (58,3%), у 28 (29,1%) пациентов наблюдался спастический тип микроциркуляции, а у 12 пациентов (12,6%) нормоциркуляторный тип.

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. Полученные нами данные согласуются с данными других авторов [60].

В основной группе после лечения произошло перераспределение типов микроциркуляции с увеличением количества больных с нормоциркуляторным типом микроциркуляции до 58 (60,4%) за счет уменьшения числа пациентов с застойно - стазическим типом

микроциркуляции до 24 (25%) и спастического типа микроциркуляции 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 застойно - стазическим типом микроциркуляции составило 12 (37,5%), со спастическим типом микроциркуляции 14 (43,8%), и нормоциркуляторным типом микроциркуляции 6 (18,7%).

Исходя из полученных данных, мы можем утверждать о положительном влиянии НИЛИ на микроциркуляцию ввиду увеличения числа пациентов с нормоциркуляторным типом микроциркуляции и снижения больных с патологическими типами микроциркуляции, что согласуется с данными других авторов [60]

По результатам исследования микроциркуляции до лечения обнаружены значительные изменения основных параметров ЛДФ - граммы от нормального уровня.

До лечения у пациентов со спастическим типом и с застойно - стазическим типом микроциркуляции показатель микроциркуляции, который характеризует скорость периферического кровотока, был достоверно пониженным в сравнении с группой здоровых.

Показатель СКО составил $0,6 \pm 0,03$ перф. ед. в группе здоровых. Показатель СКО в основной и контрольной группах достоверно был снижен, как в группе больных со спастическим типом микроциркуляции, так и в группе больных с застойно - стазическим типом микроциркуляции, что свидетельствует о снижении механизмов регуляции тканевого кровотока у больных ревматоидным артритом.

При проведении окклюзионной пробы до терапии у пациентов с застойно - стазическим типом микроциркуляции выявлено достоверное уменьшение

РКК как в основной группе $148 \pm 25\%$ ($p < 0,001$), так и в контрольной группе $154 \pm 17\%$ ($p < 0,001$). Уменьшение показателя РКК характеризует развитие стаза и застоя в посткапиллярном звене микроциркуляторного русла.

Увеличение показателя РКК выявлялось у пациентов со спастическим типом микроциркуляции до лечения (в основной группе $449 \pm 59\%$ ($p < 0,01$), контрольной группе $458 \pm 72\%$ ($p < 0,01$)).

После проведения окклюзии М тах оказался ниже в группах больных с застойно - стазическим типом микроциркуляции и спастическим типом микроциркуляции и составил при застойно - стазическом типе микроциркуляции в основной группе $5,2 \pm 1,9$ перф. ед. ($p < 0,001$) и в контрольной группе составил $6,0 \pm 0,4$ перф. ед., при спастическом типе микроциркуляции $5,1 \pm 1,9$ перф. ед. ($p < 0,01$) и $5,4 \pm 1,7$ перф. ед. ($p < 0,01$) соответственно. Снижение показателя М тах отражает уменьшение сосудистой реактивности.

До лечения активность эндотелия на уровне капилляров ($A\alpha$) повышалась в обеих группах и подгруппах, однако, повышение амплитуды сверхмедленных колебаний у больных, страдающих ревматоидным артритом до 5 лет, носило недостоверный характер и составило $0,24 \pm 0,09$, тогда как у больных, страдающих ревматоидным артритом более 5 лет, повышение активности эндотелия было достоверным и составило $1,29 \pm 0,06$ ($p < 0,001$), что носит компенсаторный характер и косвенно указывает на дисфункцию эндотелия, которая возрастает с длительностью заболевания.

Достоверное увеличение амплитуды медленных колебаний (ALF) также носит компенсаторный характер и свидетельствует о повышении вазомоторной активности микрососудов при ревматоидном артрите в ответ на ухудшение транскапиллярного кровотока и гипоксию, обусловленную застоем крови на уровне венул и спазмом приносящих сосудов. В первой подгруппе достоверного увеличения не произошло ни в основной, ни в

контрольной группах, 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.

Амплитуда дыхательных колебаний (АНФ) в первой подгруппе несколько превышала норму ($0,25 \pm 0,03$), но не достигала достоверных различий с группой контроля ($0,27 \pm 0,07$). Во второй подгруппе данный показатель носил достоверное увеличение, который снижался достоверно лишь у больных основной группы ($0,23 \pm 0,03$). Увеличение амплитуды дыхательных колебаний связано со снижением давления в системе микроциркуляции и указывает на проявления застойных явлений в микроциркуляторном русле.

У больных ревматоидным артритом также отмечено повышение амплитуды пульсовых колебаний (АСФ).

После лечения в основной группе у больных как первой, так и второй подгруппы отмечалось достоверное снижение активности эндотелия ($A\alpha$), составив соответственно $0,17 \pm 0,03$ и $0,24 \pm 0,06$ ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе, получавшей только традиционную медикаментозную терапию достоверное снижение нами отмечалось лишь у больных с длительностью заболевания менее 5 лет - $0,22 \pm 0,07$ ($p < 0,01$).

После лечения в первой подгруппе показатель амплитуды низкочастотных колебаний (ALF) достоверно снизился в основной группе и составил $0,96 \pm 0,02$ ($p < 0,01$), в контрольной же группе достоверного снижения не наблюдалось, хотя показатель практически достигал нормы, во второй же подгруппе данный показатель снизился достоверно лишь в основной группе с $2,82 \pm 0,2$ до $1,35 \pm 0,07$ ($p < 0,001$), но так и не достиг нормального значения, что говорит о сохраняющемся ухудшении транскапиллярного кровотока по мере увеличения длительности заболевания.

Во второй подгруппе показатель амплитуды дыхательных колебаний (АНФ) снижался достоверно лишь у больных основной группы с $0,43 \pm 0,05$ до $0,23 \pm 0,03$ ($p < 0,001$), что указывает на положительное влияние НИЛИ.

После лечения амплитуда пульсовых колебаний (АСФ) в первой подгруппе снижалась как в основной ($0,14 \pm 0,02$), так и в контрольной группе ($0,19 \pm 0,03$); во второй подгруппе данный показатель достоверно снижался лишь в основной группе ($0,18 \pm 0,07$), что характеризует положительное влияние внутривенного лазерного облучения на данный показатель.

По результатам нашего исследования можно заключить, что изменения амплитудно - частотного спектра зависят от давности заболевания, а также о положительном влиянии на динамику амплитудно - частотного спектра внутривенного лазерного излучения в комплексном лечении больных ревматоидным артритом.

Для выявления функциональных взаимосвязей нами был проведен корреляционный анализ между мелатонином, кортизолом и некоторыми изучаемыми показателями - артралгией, утренней скованностью, количеством воспаленных суставов, показателем активности заболевания DAS-28, показателем микроциркуляции (ПМ), показателями амплитудно-частотного спектра микроциркуляции, показателями качества жизни.

Нами установлено, что между артралгией и содержанием мелатонина имеется средней силы положительная связь ($r = 0,56$). Отрицательная связь средней силы выявлена между артралгией и кортизолом ($r = -0,61$).

Коэффициент корреляции между артралгией и показателем активности DAS-28 составил ($r = 0,48$). Отрицательная связь средней силы выявлена между артралгией и психическим здоровьем МН ($r = -0,53$), эмоциональным функционированием RE ($r = -0,52$), жизненной активностью VT ($r = -0,42$). Слабая обратная связь выявлена между артралгией и показателем микроциркуляции ($r = -0,34$).

Между мелатонином и кортизолом выявлена отрицательная связь средней силы ($r = -0,73$). Коэффициент корреляции между мелатонином и показателем активности DAS-28 составил ($r = 0,53$). Отрицательная связь средней силы выявлена между мелатонином и психическим здоровьем МН ($r = -0,42$), эмоциональным функционированием RE ($r = -0,41$), жизненной активностью VT ($r = -0,31$). Прямая связь определена между мелатонином и показателями амплитудно-частотного спектра Aa ($r = 0,41$) и ALF ($r = 0,35$). Средней силы обратная связь выявлена между мелатонином и показателем микроциркуляции ($r = -0,48$), а также положительная связь средней степени между мелатонином и количеством воспаленных суставов ($r = 0,51$).

Выявленные нами корреляционные связи свидетельствуют о роли мелатонина в развитии воспалительного процесса у больных ревматоидным артритом, а также о его влиянии на микроциркуляторное русло. Полученные нами данные совпадают с мнением других авторов [4,122,152,180].

По результатам проведенного корреляционного анализа показана отрицательная связь средней силы между кортизолом и показателем активности DAS-28 ($r = -0,57$).

О взаимосвязи между содержанием кортизола и качеством жизни у больных ревматоидным артритом свидетельствует наличие прямой корреляционной связи с психическим здоровьем МН ($r = 0,37$), эмоциональным функционированием RE ($r = 0,36$), жизненной активностью VT ($r = 0,41$).

Отрицательная связь средней силы выявлена между кортизолом и показателями амплитудно-частотного спектра Aa ($r = -0,39$) и ALF ($r = -0,37$). Сильная отрицательная связь выявлена между кортизолом и количеством воспаленных суставов ($r = -0,87$), а также отрицательная связь

средней степени между кортизолом и утренней скованностью ($r = -0,76$). Положительная связь средней степени между кортизолом и показателем микроциркуляции ($r = 0,53$).

Таким образом, выявленные корреляционные связи свидетельствуют о достаточно прочной функциональной связи между уровнем мелатонина, кортизола и клиническими проявлениями ревматоидного артрита, показателями микроциркуляции, амплитудно - частотного спектра микроциркуляторного русла, качеством жизни больных ревматоидным артритом, что подтверждает патогенетическую роль мелатонина, кортизола, нарушений на уровне микроциркуляторного русла в возникновении и развитии ревматоидного артрита.

В ходе проведенного исследования были получены данные свидетельствующие о влиянии внутривенного лазерного облучения крови на некоторые патогенетические механизмы развития ревматоидного артрита, а, следовательно, включение внутривенного лазерного облучения крови в комплексную терапию больных ревматоидным артритом является патогенетически обоснованным.

Итак, результаты проведенного нами исследования показывают, что внутривенное лазерное облучение крови, воздействуя на некоторые звенья патогенеза данного заболевания, является эффективным методом лечения больных ревматоидным артритом и включение внутривенного лазерного облучения крови в комплексное лечение ревматоидного артрита в сравнении с традиционной терапией принципиально иначе влияет на некоторые звенья патогенеза:

°уровень мелатонина: контрольная группа – отсутствие достоверных изменений; основная группа – отмечается некоторое снижение;

°уровень кортизола: контрольная группа – отсутствие достоверной динамики; основная группа – статистически достоверное увеличение уровня кортизола;

°микроциркуляторное русло: основная группа – устранение явлений застойного и спастического характера; контрольная группа – без положительной динамики в ходе лечения;

°клиническую эффективность и качество жизни: основная группа – положительная динамика, характеризующаяся угасанием ведущих симптомов заболевания, и повышением качества жизни пациентов с ревматоидным артритом; контрольная группа – отсутствие достоверных изменений.

Кроме того, внутривенное лазерное облучение крови на сегодняшний день является легко выполнимым, доступным широкой сети практического здравоохранения методом, не обременительным в финансовом отношении, а самое главное эффективным методом, который должен шире использоваться в лечении больных ревматоидным артритом.

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 расстройствах 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 СОКРАЩЕНИЙ

АРА - Американская ревматологическая ассоциация;

АЦЦП - антитела к цитруллин - содержащему пептиду

ВЛОК-внутривенное лазерное облучение крови

ГГН - гипоталамус-гипофиз-надпочечники

ГИБП - генно-инженерные биологические препараты

ГКС - глюкокортикоиды

ГТМ- гемодинамический тип микроциркуляции

ЗСГТМ - застойно-стазический гемодинамический тип микроциркуляции

ИФА - иммуноферментный анализ

К – кортизол

ЛДФ-лазерная доплеровская флоуметрия

ЛТ-лазерная терапия

МЛТ- мелатонин

МЦ - микроциркуляция

НГТМ – нормоциркуляторный гемодинамический тип микроциркуляции

НИЛИ-низкоинтенсивное лазерное излучение

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

РА-ревматоидный артрит

РЗ - ревматические заболевания

РФ - ревматоидный фактор

СГТМ-спастический гемодинамический тип микроциркуляции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Александров Е. Н. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите /Е. Н.Александров, Н. А.Чемерис, Д. Е.Каратеев // Терапевтический архив. -2004. - Т. 76, № 12. - С. 64.
2. Амирджанова В.Н. Методология оценки качества жизни в практикере ревматолога /В.Н.Амирджанова, Г.М.Колумбаева// Научно-практическая ревматология. - 2003.- №2. - С.72-76.
3. Амирджанова В.Н. Оценка нарушений деятельности и качества жизни больных ревматоидным артритом /В.Н.Амирджанова// Современные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний: 3 Школа ревматологов: лекционные материалы. - М.: ГУ Институт ревматологии РАМН.- 2006. -С. 41 - 46.
4. Анисимов В.Н. Мелатонин – роль в организме, применение в клинике, СПб: «Система», 2007. с. 40.
5. Антитела к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите /Е.Н.Александрова [РІ др.]//Терапевтический архив. -2004.-№12.-С.64-68.
6. Ассоциация Ревматологов России. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит / Под ред. Е. Л. Насонова. — М.: Издательская группа «Гэотар-Медиа», 2005. - С. 25-71.
7. Базоркина Д. И. Распространенность ревматических болезней в популяции/ Д. И. Базоркина, Ш. Эрдес // Научно-практическая ревматология. - 2005. - №6. - С. 79-85.
8. Балабанова Р.М. Изменится ли роль нестероидных противовоспалительных препаратов в эру биологических агентов/ Р.М.Балабанова, А.К.Каптаева //Русский медицинский журнал. - 2006. Т.14,№4.-С. 278-281.

9. Балабанова Р. М. Лефлуномид (АРАВА) при раннем ревматоидном артрите/ Р. М.Балабанова, Д. Е.Каратеев, Е. Л. Кашеваров // Научно-практическая ревматология. — 2005. — № 5. — С. 31-34.
10. Балабанова Р. М. Лефлуномид (Арава) при раннем ревматоидном артрите/ Р. М.Балабанова, Д. Е.Каратеев, Р. Ю. Кашеваров, Е. Л. Лучихина // Научно-практическая ревматология. 2005. № 5. С. 31–34.
11. Балабанова Р. М. Динамика показателей воспалительной активности у больных ревматоидным артритом на разных этапах терапии лефлуномидом/ Р. М. Балабанова, В. И. Маколкин, Н. А. Шостак // Терапевтический архив. - 2004. - №5. - С. 28-32.
12. Балабанова Р. М. К вопросу о совершенствовании рабочей классификации ревматоидного артрита / Р. М. Балабанова, В. А. Насонова // Научно-практическая ревматология. - 2001. - № 5. - С. 91-95.
13. Балабанова Р.М. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России/Р.М.Балабанова, Ш.Эрдес // Научно-практическая ревматология № 1, 2014, с. 5-7
14. Беленький А.Г. Локальная инъекционная терапия при дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата/ А.Г. Беленький.-М.,2003 .- 40с. 217
15. Бестаев Д.В. Состояние микроциркуляции у больных ревматоидным артритом/Д.В. Бестаев, Л.Н. Габараева, Е.А. Улубиева //Научно - практ. ревматол. -2005.-№3-С.20.
16. Буйлин В.А. Низкоинтенсивная лазерная терапия с применением матричных импульсных лазеров/ В.А.Буйлин. -М.: ТОО Фирма Техника 2000. - 124 с.
17. Бурдули Н.М. Влияние внутривенной лазерной терапии на динамику простагландинов E2 и F2a и состояние микроциркуляции у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью/ Н.М.Бурдули, Д.Я. Тадтаева //

Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2012. №6. С. 17-20.

18. Бурдули Н.Н. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на показатели цитокинов, уровень лептина, гликозаминогликанов больных ревматоидным артритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владикавказ, 2014. – 22 с.

19. Волков А.В. Влияние терапии ритуксимабом на функцию эндотелия и другие маркеры атеросклероза у пациентов с активным ревматоидным артритом/А.В.Волков, О.Г.Линёва, К.Х. Кузикянц, Г.В.Лукина, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология.- 2010.- № 6.- С.

20. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Москва. 2011. 46 с.

21. Галушко Е.А. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования/ Е.А. Галушко, Т.Ю.Большакова, И.Б. Виноградова, и др.//Научно-практическая ревматология 2009;(1):11-17.

22. Галушко Е.А. Особенности диагностики ревматоидного артрита в реальной клинической практике/Е.А.Галушко, Ш.Ф.Эрдес, В.Н. Амирджанова // Научно-практическая ревматология 2011;(1):21-26.

23. Гейниц А.В. Внутривенное лазерное облучение крови/ А.В. Гейниц, С.В. Москвин, Г.А.Азизов. - Тверь: ООО Издательство Триада, 2006. - 250 с.

24. Гейниц А.В., Москвин С.В. Новые технологии внутривенного лазерного облучения крови: «ВЛОК+УФОК» и «ВЛОК-405»; «ВЛОК-М.- Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2010. 96 с.

25. Гейниц А.В. Внутривенное лазерное облучение крови/А.В. Гейниц, С.В. Москвин, А.А. Ачилов // - М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. 336 с.

26. Герасимов А.М. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии/ А.М. Герасимова, Л. Н. Фурцева-М.: Медицина, 1986. -236 с.
27. Горячев Д.В. Прогностическое значение прогрессии рентгенологических изменений суставов при ревматоидном артрите. /Д.В.Горячев// Научно – практическая ревматология № 2 – 2008.
28. Горячев Д.В. Роль вирусов в развитии ревматоидного артрита. /Д.В. Горячев, О.Н. Егорова, Р.М. Балабанова// Терапевтический архив. - 2001. - №2. - С.72-76.
29. Греннер Д. Действие гормонов / Д. Греннер // Биохимия человека /под. ред. Р. Марри [и др.]-М.: Мир, 1993. - Т.2. - С. 158-169.
30. Дедов И.И. Эндокринология/И.И.Дедов, Г.А.Мельниченко, В.В.Фадеев.- М//.: Медицина,2000.- 632 с.
31. Добро, Л.Ф. Лазеры в медицине: учеб. Пособие / Л.Ф. Добро, Н.М. Богатов, В.В. Супрунов. //- Краснодар: Кубанский гос. ун-т, 2011. - 80 с.
32. Дубиков, А. И. Ревматоидный артрит, апоптоз, оксид азота: новые аспекты патогенеза: Монография. – Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2004. – 132 с.
33. Евсикова М.Д. Метотрексатная мегалобластная анемия, возникшая у больной ревматоидным артритом / М.Д. Евсикова, Ю.В. Муравьев // Научн-практ. Ревматол. - 2004.- №3 - С.89-90.
34. Заболеваемость населения России ревматическими болезнями (анализ за 10 лет) /О.Л. Фаломеева [и др.]// Терапевтический архив. - 2002. -№5.-С.5-11.
35. Зависимость эффективности терапии от уровня сывороточных цитокинов у больных ревматоидным артритом / Е.В.Зонова [и др.] //Бюллетень СО РАМН-2008. -№ 5. -С. 72-77.
36. Звада Е.В. Оценка контроля терапии метотрексатом больных ревматоидным артритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В.Звада -М., 2005.- 25 с.

- 37.** Илларионов, В.Е. Основы лазерной терапии / В.Е. Илларионов. - М.: «Респект», 1992. – 123 с.
- 38.** Илларионов, В.Е. Частные методические рекомендации лазерной терапии основных заболеваний и патологических состояний / В.Е. Илларионов. - М., 2005. - 122 с.
- 39.** Инюшин, В.М. Лазерный свет и живой организм / В.М. Инюшин. - Алма-Ата, 1970. – 46 с.
- 40.** Карандашов В.И. Ультрафиолетовое облучение крови/ В.И. Карандашов, Е.Б. Петухов– М.: Медицина, 1997 – 224 с.
- 41.** Каратеев А. Е. НПВП-индуцированные гастропатии: Методические рекомендации для врачей ревматологов, гастроэнтерологов, терапевтов.1. М., 2003. —8 с.
- 42.** Каратеев А.Е. Первый опыт применения мелатонина для коррекции нарушений сна у больных с ревматоидным артритом/А.Е.Каратеев, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, В.А. Насонова // Научно - практич. ревматол., 2004. № 4. с. 73-76.
- 43.** Каратеев Д. Е. Ревматоидная кисть /Д.Е.Каратеев// Consilium medicum. - 2005. - Т. 7, № 28. - С. 83-87.
- 44.** Каратеев А. Е. «Малая ревматология»: несистемная ревматическая патология околосуставных мягких тканей верхней конечности. Часть 2. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения / 44. А. Е.Каратеев, Д.Е.Каратеев, Ю.А. Ермакова// Современная ревматология. — 2015. - № 3. - С. 33-42.
- 45.** Каратеев Д. Е. Ретроспективная оценка многолетней базисной терапии у больных ревматоидным артритом/Д.Е.Каратеев// Научно-практическая ревматология. 2003. № 3. С. 32–36.
- 46.** Каратеев Д. Е. Фармакотерапия раннего ревматоидного артрита /Д.Е.Каратеев// Фарматека. - 2006. - № 6 (121). - С. 92-98.

47. Каратеев Д.Е. Академия ревматологии на российской земле /Д.Е. Каратеев // Consilium medicum. 2010, экстра–выпуск. С. 3–14.
48. Каратеев Д.Е. Низкая активность и ремиссия при ревматоидном артрите: клинические, иммунологические и морфологические аспекты /Д.Е.Каратеев// Научно–практическая ревматология. 2009. № 5. С. 4–12.
49. Каратеев Д.Е. Основные тенденции и вариабельность эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения /Д.Е.Каратеев// Научно–практическая ревматология. 2004. № 1. С. 8–14.
50. Каратеев Д.Е. Этиология, патогенез, классификация, ранняя диагностика ревматоидного артрита. /Д.Е. Каратеев// Современные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний: 3 Школа ревматологов: лекционные материалы. - М.: ГУ Институт ревматологии РАМН, 2006.
51. Каратеев Д.Е. Анализ летальных исходов ревматоидного артрита при длительном наблюдении/ Д.Е. Каратеев, М.М. Иванова, Р.М. Балабанова, Т.Ф. Акимова // Российская ревматология 1998. № 1. С. 17–28
52. Каратеев Д.Е. Современные принципы ведения больных ранним артритом /Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Г. Тогизбаев // РМЖ. 2008. Т. 16. № 24. С. 1610–1615.
53. Каратеев Д.Е. Синовиальная оболочка на ранней стадии ревматоидного артрита: клинико-морфологические сопоставления. / Д.Е. Каратеев, С.Г. Раденска, В.А.Насонова, М.М. Иванова // Терапевтический архив.2003. - Т.75, №5. - С.12-20.
54. Кару Т.И. Первичные и вторичные клеточные механизмы лазерной терапии / Т. И. Кару // Низкоинтенсивная лазерная терапия / под ред. СВ. Москвина, В.А. Буйлина. - М.: ТОО Фирма Техника, 2000. - С.71-94.
55. Карякина Е.В. Эндогенная интоксикация РІ нарушение метаболизма соединительной ткани у больных ревматоидным артритом

(патогенетические механизмы, диагностика, лечение) дис... д-ра мед. наук)
/ Е.В. Карякина. - Саратов, 1998. -34с. 221

56. Кехоева, А.Ю. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на функцию эндотелия, микроциркуляцию и некоторые показатели гемореологии у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Кехоева Алена Юрьевна. - Владикавказ, 2010. - 22 с.

57. Козлов, В.И. Современные направления в лазерной медицине / В.И. Козлов // Лазерная медицина. - 1997. Т. 1, № 1.- С. 6-12.

58. Колосова И. Р. К молекулярной характеристике лимфоцитов периферической крови больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. - 2003. - № 3. - С. 6-10.

59. Кремлева О. В. Ревматоидный артрит: влияние болезни на социальные аспекты качества жизни / О. В. Кремлева, Т. Б. Колотова // Научно-практическая ревматология. -2004. -№ 2. - С. 14-19.

60. Кулова Л.А. Влияние внутривенной лазерной терапии на функцию эндотелия и состояние микроциркуляции у больных ревматоидным артритом/ Л.А.Кулова, Н.М. Бурдули // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2014. №3. с. 9-12.

61. Куприянов В.В. Микроциркуляторное русло/Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. - М.: Медицина.-1975. – 216 с.

62. Курсова Л.В. Внутривенное ультрафиолетовое облучение крови на аппарате «ЛС-УФО» / Л.В. Курсова, М.А.Каплан // Тез. докладов науч.-практ. конф. «Методы эфферентной и квантовой терапии в клинической практике». – Ижевск, 1995. – С.100-101.

63. Лапин С. В. значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (ССР) при раннем ревматоидном артрите / С.В.Лапин, А.Л. Маслянский, Е.П. Иливанова, В.И. Мазуров, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. - 2004. - Т. 6, № 1-2. - С. 57-66.

- 64.** Лапин С. В. Антинуклеарные антитела: лабораторные тесты и диагностическое значение / С.В.Лапин, А.А. Тотолян // Медицинская иммунология. -2001. -№1. -С. 35-50.
- 65.** Лапин С.В. Сравнительная характеристика специфических аутоантител при ревматоидном артрите / С.В. Лапин, А.Л. Маслянский, В.И. Мазуров, А.А. Тотолян //Терапевтический архив. - 2005. - Т.77, №12. - С.53-59.
- 66.** Ларюшин, А.И. Низкоинтенсивные лазеры в медико-биологической практике / А.И. Ларюшин, В.Е. Илларионов. - Казань, 1997. - 275 с.
- 67.** Леонтьева, Н.В. Влияние непрямого гелий-неонового лазерного облучения крови на сосуды микроциркуляторного русла / Н.В. Леонтьева // Лазерная медицина. - 2005. - Т. 9, № 1. - С. 31-37.
- 68.** Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации Ассоциации ревматологов России /под ред. Е.Л. Насонова. - М., 2006.-118 с.
- 69.** Лиля А. М., Новик А. А. Роль иммунологических нарушений в патогенезе ревматических болезней: иммунодефицитные состояния / Под ред. В. С. Смирнова и И. С. Фрейдлин. - СПб.: Фолиант, 2000. - С.189-235.
- 70.** Линёва О.Г. Ингибиторы ФНО- α и их влияние на факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с ревматоидным артритом/ О.Г.Линёва, Т.В.Попкова, Д.С.Новикова, Е.Л.Насонов // Научно-практическая ревматология.- 2010.- № 1.- С.15-18.
- 71.** Лукина Г. В. Применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли (ремикейд) при ревматоидном артрите: предварительные результаты/ Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин, Н.В. Чичасова // Терапевтический архив. - 2003. - № 5. - С. 9-12.
- 72.** Лукина Г.В. Двойное слепое исследование эффективности антител к интерферону - γ и фактору некроза опухоли - α при ревматоидном артрите

(промежуточные результаты) /Г.В.Лукина, Я.А. Сигидин, С.В. Скуркович//Терапевтический архив. - 2001. - №5. - С. 12-15.

73. Мазуров В. И. Ревматоидный артрит (клиника, диагностика, лечение) / В. И. Мазуров, А. М. Лиля - СПб.: Мед Масс Медиа, 2000. - 96 с.

74. Мазуров В. И., Лиля А. М. Ревматоидный артрит // Клиническая ревматология. Руководство для врачей /Под ред. В. И. Мазурова. - СПб.: Фолиант, 2001. - С. 88-137.

75. Мазуров В. И., Лиля А. М. Ревматоидный артрит // Клиническая ревматология. Руководство для врачей / Под ред. В. И. Мазурова. - СПб.: Фолиант, 2005. - С. 87-140.

76. Мазуров В. И. Современные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний / В. И. Мазуров, А. М. Лиля // Медицинская иммунология. - 2001. -Т. 3,№2. -С. 187.

77. Мазуров В. И. Программа интенсификации терапии больных ревматоидным артритом (РА)/ В. И. Мазуров, А. М. Лиля, Е. Г. Зоткин // Научно-практическая ревматология. -2001. - № 3. - С. 64.

78. Мазуров В. И. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии/ В. И. Мазуров, С. В. Столов, В. А. Якушева // Научно-практическая ревматология. -2006. - №4. - С. 28-34

79. Марсагишвили, Л.А. Клиническая эффективность низкоинтенсивной лазерной терапии Л.А. Марсагишвили // Лазерная медицина. - 2004. - Т. 8, Вып. 4. - С. 45-48.

80. Марченко Ж.С. Анализ антидеструктивного эффекта метотрексата и низких доз глюкокортикоидов при ревматоидном артрите в реальной практике: автореф. дис... канд. мед. наук /Ж.С. Марченко. -М., 2007. -28с.

81. Медведь Е. Э. Влияние метотрексата и лефлуномида на цитокиновый профиль и метаболизм оксида азота у больных ревматоидным артритом/ Медведь Е. Э., Дубиков А. И., Белоголовых Л. А. // Научно-практическая ревматология. - 2006. - № 4. - С. 58-62.

- 82.** Мендель О.И. Мелатонин: роль в организме и терапевтические возможности. Опыт применения препарата Мелаксен в российской медицинской практике /О.И., Мендель В.Э. Мендель/Русский Медицинский Журнал/-2010-№6.- с. 336.
- 83.** Москвин С.В. Возможные пути повышения эффективности лазерной терапии с позиций современных представлений о физиологических механизмах действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Доказательная медицина - основа современного здравоохранения: материалы IV межд. конгр.-Хабаровск: Изд. центр ИГЖСЗ, 2005. - С. 181-182.
- 84.** Москвин С.В. Основы лазерной терапии/ С.В.Москвин, В.А.Буйлин.- М.; ТверьТриада, 2006. - 256 с.
- 85.** Москвин С.В. Принципы построения и аппаратурная реализация оптикоэлектронных устройств на основе импульсных полупроводниковых лазеров для медико-биологических применений: автореф. дис. ... канд. техн.наук/ С.В.Москвин. -М., 2003.- 19 с.
- 86.** Насонов Е. Л. Перспективы фармакотерапии ревматоидного артрита/Е.Л.Насонов // Научно-практическая ревматология. -2005. - № 6. - С. 5-7.
- 87.** Насонов Е.Л. Анальгетическая терапия в ревматологии: путешествие между Сциллой и Харибдой/Е.Л.Насонов // Клин, фармакол. и тер. - 2003. - Т. 12, № 1. -С. 64-69.
- 88.** Насонов Е. Л. Почему необходима ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита? /Е.Л.Насонов // РМЖ. - 2002. - Т. 10, № 6. - С. 5- 21.
- 89.** Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XX века/ Е.Л.Насонов // РМЖ. - 2003. - Т. 11, № 7. - С. 375-37.

- 90.** Насонов Е. Л. Принципы доказательной медицины в ревматологии. Лечение ревматоидного артрита/Е.Л.Насонов // Качество жизни. Медицина. - 2003. - №3. - С. 26-33.
- 91.** Насонов Е. Л. Специфические ингибиторы циклооксигеназы-2: решенные и нерешенные проблемы/Е.Л.Насонов // Клин, фармакология и терапия. - 2000. - Т. 1. - С. 57-64.
- 92.** Насонов Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита с позиций доказательной медицины: новые рекомендации /Е.Л.Насонов // РМЖ. - 2002. - Т. 10, №6. -С. 294-301.
- 93.** Насонов Е.Л. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита/ Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, Н. В. Чичасова, Н.А. Чемерис// Клиническая фармакология и терапия. 2005. Т. 14. № 1. С. 72– 75.
- 94.** Насонов Е. Л. Рациональная фармакотерапия ревматических болезней/ Е. Л. Насонов, В. А. Насонова - М.: Litterra, 2003. - 507 с.
- 95.** Насонов Е. Л. Применение метотрексата в ревматологии / Е. Л. Насонов, С. К. Соловьев - М., 2000. - 128 с.
- 96.** Насонов Е.Л. Методы оценки поражения суставов, активности заболевания и функционального состояния, больных ревматоидным артритом. Методическое пособие/ Е.Л. Насонов, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имаметдинова- М., 2003.-31с.
- 97.** Насонов Е.Л. Перспективы комбинированной терапии ревматоидного артрита - лефлуномид и инфликсимаба /Е.Л.Насонов// Русский медицинский журнал- 2008. - Т. 16, №10. - С.633- 637.
- 98.** Насонов Е.Л. Применение моноклональных антител к фактору некроза опухоли-альфа в ревматологии: новые факты и идеи/ Е.Л. Насонов //Рус. мед. журн. -2004. -Т. 12, № 20 (220). -С. 1123.

- 99.** Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. /Е.Л.Насонов, А.Е.Каратеев.// Русский медицинский журнал. - 2006. - Т. 14, №25. - С. 1769- 1777.
- 100.** Насонов Е.Л. Состояние специализированной ревматологической помощи взрослым и детям в Российской Федерации проект Федеральной целевой программы «Ревматические болезни 2008 — 2012 гг.» / Е.Л. Насонов //Журнал научно-практическая ревматология. -2007. -№2.-С. 4-7.
- 101.** Насонов Е.Л. Специфические ингибиторы циклооксигеназы -2: решённые и нерешённые проблемы. /Е.Л.Насонов //Клин. Фармакология и терапия. -2000. -Т.1,№2. -С. 57-64.
- 102.** Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема /Е.Л.Насонов // Тер.архив. 2004. № 5. С. 5–7.
- 103.** Насонов Е.Л. Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита/Е.Л. Насонов, Д.Е Каратеев., Н.В. Чичасова, Н.А. Чемерис // Клин.фармакол. терапия. 2005. № 1. С. 72–75.
- 104.** Насонов Е.Л., Штутман В.З. Антиперинуклеарный фактор и антитела к кератину: новые серологические маркеры ревматоидного артрита / Е.Л.Насонов, В.З. Штутман // Клиническая Ревматология. - 1993. - №2. - С. 20-24.
- 105.** Насонов Е.Л.50 лет применения метотрексата в ревматологии. / Е.Л.Насонов // РМЖ. -2000. Т.8, № 9. - С.372.-376 .
- 106.** Насонова В. А., Насонов Е. Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практических врачей/ Е.Л.Насонов - М.: Литература,- 2003. - 507 с.
- 107.** Насонова В. А., Сигидин Я. А. Базисная терапия ревматоидного артрита в ранней стадии/В.А. Насонов, Я. А. Сигидин // Терапевтический архив. - 1996. - № 5. - С. 5-8.

- 108.** Насонова В.А. Значение циклооксигеназы-2 в развитии боли /В.А.Насонова/Терапевтический архив. - 2001. - №5. - С.56- 64.
- 109.** Насонова В.А. Ревматические болезни в России в начале XXI века /В.А.Насонова, О.М.Фоломеева //Научно-практическая ревматология. - 2003. -№1.-С.6-10.
- 110.** Насонова В.А. Системная энзимотерапия: практическое руководство для врачей /В.А.Насонова, С.М.Павлова.- СПб, 2001.-31 с.
- 111.** Насонова В.А., Насонов Е.Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практических врачей/В.А.Насонова, Е.Л.Насонов. - М., 2003. - Т. III. - 506 с.
- 112.** Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексной терапии больных узловатым ангиитом / Али Киани, С.В. Москвин, О.Л. Иванов, О.В. Грабовская // Лазерная медицина. - 2005. - Т. 9, № 4. - С. 9-14.
- 113.** Олюнин Ю.А. Базисное лечение лефлуномидом при ревматоидном артрите (обзор)/ Ю.А.Олюнин. //Терапевтический архив. - 2004. - №10. - С.80-
- 114.** Олюнин Ю.А. Лефлуномид: перспективы клинического использования. /Ю.А.Олюнин // Фарматека. - 2004. - №7. - С.43- 47.
- 115.** Олюнин Ю.А. Локальная терапия ревматоидного артрита. /Ю.А. Олюнин. // Современные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний: лекционные материалы: 3 Школа ревматологов. -М., 2006. - 15-19 мая. -С.57-64.
- 116.** Опыт применения нового отечественного препарата антицитокинового действия в комбинированном лечении ревматоидного артрита А.Р. Бабаева [и др.]// Научно-практическая ревматология: тезисы 4 Съезда ревматологов России, Казань, 23 - 26 мая 2005 г. -М., 2005. -№ 3. -
- 117.** Оценка клинической эффективности препарата артрофоон у больных ревматоидных артритом / Л.К. Пешехонова [и др.]// Научно-

практическая ревматология :тезисы 4 Съезда ревматологов России. г. Казань, 23-26 мая 2005 г. -М., 2005. - № 3. - С.97.

118. Оценка эффективности препарата Артрофоон, содержащего антитела к фактору некроза опухоли альфа, в лечении больных ревматоидным артритом / В.И.Петров [и др.] // Бюллетень Волгоградского НЦ РАМН и Администрации Волгоградской области. -2004. -№ 1. - С.23 - 25.

119. Павлова А.Б., Кривошапкин В.Г., Протопопова Р.Н., Эрдес Ш.Ф., Слизкова К. Ш.. Качество жизни больных ревматоидным артритом в условиях г. Якутска. /А.Б.Павлова, В.Г.Кривошапкин, Р.Н. Протопопова, Ш.Ф. Эрдес, К.Ш. Слизкова // Дальневосточный медицинский журнал. - 2005. - № 1- С.13-15.

120. Панченко А.В. Остеохондроз, артрит, радикулит/ А.В.Панченко// Поликлиника.-2008.-№4.-С.80-81.

121. Пилиева Н.Г. Воздействие низкоинтенсивного лазерного излучения на состояние микроциркуляции и плазменного звена гемостаза у больных внебольничной пневмонией / Н.Г. Пилиева, Н.М. Бурдули // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 1-1. - С. 1285.

122. Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е. Мелатонин и его роль в регуляции циркадного ритма воспалительной реакции при ревматоидном/ Е.Ю.Погожева, А.Е.Каратеев, Д.Е.Каратеев // Научно- практическая ревматология. -2008.- № 3.- С. 54-61.

123. Порядкин Г. В. Характеристика субпопуляций лимфоцитов и активационных процессов в иммунной системе больных ранним ревматоидным артритом //Г.В. Порядкин// Научно-практическая ревматология. - 2002.-4. -С. 22-25.

124. Применение моноклональных антител к фактору некроза (ремикейд) при ревматоидном артрит: предварительные результаты. /Г.В.Лукина [и др.] //Терапевтический архив. - 2003. - №5. - С.9-12.

- 125.** Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: Compendium / Насонова В. А., Насонов Е. Л., Алекперов Р. Т. [и др.]; под общ.ред. В. А. Насоновой, Е. Л. Насонова. - М.: Литтерра, -2010. -448 с.
- 126.** Ревазова А. А. Использование низкоинтенсивной лазерной терапии в комплексном лечении больных ревматоидным артритом Информационное письмо.- Владикавказ 2002.-5с.
- 127.** Ревматология: национальное руководство. / Под ред. Е.Л. Насонова, М В. А. Насоновой.– М.: ГЭОТАР–Медиа, 2011. – 752 С.
- 128.** Роль гормонов коры надпочечников в возникновении и прогрессировании ревматоидного артрита. История и патогенез. // Medical Books 24, Терапия Ноябрь 12-2014.
- 129.** Рытникова Н. С. Диагностика аутоиммунных заболеваний/ Н. С. Рытникова // Лабораторная медицина. -2000. -№ 2. - С. 29-35.
- 130.** Сальникова Т. С. Терапия раннего ревматоидного артрита: сравнительная оценка эффективности делагила, сульфасалазина и метотрексата (12-месячное наблюдение)/ Т. С. Сальникова, Р. М Балабанова. // Научно-практическая ревматология. - 2003. - № 4. - С. 44-48.
- 131.** Сверхмалые дозы антител к фактору некроза опухоли- α (препарат «Артрофоон»): эффективность при лечении больных ревматоидным артритом /В.И.Петров [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. -2003. Приложение 1. - С.72-76.
- 132.** Сигидин А.Я. Ревматоидный артрит/ А.Я. Сигидин, Г.В. Лукина - М.: Медицина, 2001.-328 с.
- 133.** Сигидин Я. А. Диффузные болезни соединительной ткани/ Я. А.Сигидин, Н. Г. Гусева, М. И. Иванова - М.: Медицина, 2004. - 638 с.
- 134.** Сигидин Я. А. Новые подходы к анализу патогенеза и патогенетической терапии ревматоидного артрита/ Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина // Научно-практическая ревматология. - 2001. - № 5. - С. 4-11.

- 135.** Сигидин Я. А. Препараты золота в терапии ревматоидного артрита/ Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина // *Consilium medicum*. - 2002. - Т. 4, № 8. - С. 1-7.
- 136.** Сигидин, Я. А. Биологическая терапия в ревматологии /Я. А. Сигидин, Г. В. Лукина. - 2-е изд., доп. - М.: Практическая медицина, 2009. - 302 с.
- 137.** Сизова Л.В. Оценка качества жизни в современной медицине./Л.В.Сизова.// Научно-практическая ревматология. - 2003. - №2 - С.38 - 46.
- 138.** Смирнов А. В. Дифференциальная рентгенологическая диагностика поражения суставов при ревматических заболеваниях/ А. В. Смирнов // *Consilium medicum*. — 2005. - Т. 7, № 28. - С. 76-82.
- 139.** Современная модель патогенеза ревматоидного артрита и ее место в клинической практике /С. В. Сучков [и др.] //Терапевтический архив. - 2004. -№12.-С. 83-87 .
- 140.** Современные аспекты клинико-лабораторной диагностики иммунопатологических изменений при ревматоидном артрите у взрослых и детей / А. В. Александров, О. В. Новикова, Н. В. Ненашева [и др.] //Практическая медицина. – 2011. - № 50. – С. 55-55.
- 141.** Современные подходы к оценке активности ревматоидного артрита/Н.В.Чичасова [и др.] //Терапевтический архив. - 2002. - №5 .- С57 - 60. 232
- 142.** Таукумова Л. А. Препараты золота в терапии ревматоидного артрита/ Л. А. Таукумова // Терапевтический архив. - 2002. - № 2. - С. 82-87.
- 143.** Таукумова Л.А. Аллели HLA-DRB1 у пациентов с ревматоидным артритом./Л.А.Таукумова, И.А.Гусева //Научно-практическа ревматология. -2004.-№4.-С.29-34.
- 144.** Тимофеев В. Т., Шостак Н. А., Логинова Т. К. Иммунологические аспекты диагностики ранней стадии ревматоидного артрита/ В. Т.

Тимофеев, Н. А. Шостак, Т. К. Логинова // Терапевтический архив. - 2000. - № 5. - С. 19-21.

145. Уланова Е.А. Механизмы формирования утренней скованности при ревматоидном артрите: роль сегментарных вегетативных нарушений/ Е.А.Уланова, И.В.Григорьев. – с.72-74.

146. Фактор некроза опухоли α и поражение почек при ревматоидном артрите. /С.В.Цыбулько [и др.]// Терапевтический архив-2001. - №5 - С.8-11.

147. Физиология эндокринной системы: пер. с англ. / под ред. Дж. Гриффина и С. Охеды. – М.: Бином. Лаборатория знаний. – 2008 – 496 с.

148. Фоломеева О. М., Эрдес Ш.Ф. Инвалидность взрослого населения России, обусловленная ревматическими заболеваниями /О.М.Фоломеева Ш.Ф.Эрдес //Регулярные выпуски» РМЖ» -2007.-№ 27.-с.1946

149. Фоломеева О. М. Социальные аспекты ревматических заболеваний в России. /О.М.Фоломеева Ш.Ф.Эрдес // Современные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний: 3 Школа ревматологов: лекционные материалы. - М., 2006. - 15-19 мая. - С. 14-20.

150. Фоломеева О.М. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США/ О.М. Фоломеева, Е.А.Галушко, Ш.Ф. Эрдес// Научно-практическая ревматология 2008;(4):4-13.

151. Фрейдлин И. С. Иммунные комплексы и цитокины/ И.С.Фрейдлин, С. А. Кузнецова // Медицинская иммунология. - 1999. - Т. 1, № 1-2. - С. 27- 36.

152. Фрейдлин И. С.Клетки иммунной системы/ И. С. Фрейдлин, А. А. Тотолян - СПб.: Наука, 2001, - 390 с.

153. Цветкова Е.С. Эффективность и переносимость ступенчатой терапии мовалисом (мелоксикамом) при ревматических заболеваниях.
/Е.С.Цветкова. //Терапевтический архив. - 2004. -№12. - С.78-80.
154. Чемерис Н.А. Особенности диагностики ревматоидного артрита ранней стадии: автореф. дис. канд. мед. наук / Н.А.Чемерис. — Москва, 2005. -25с.
155. Чичасова Н. В. Современные подходы к оценке активности ревматоидного артрита / Н. В.Чичасова // Терапевтический архив. - 2002. - № 5. - С. 57-60.
156. Чичасова Н. В. Новый базисный препарат для лечения ревматоидного артрита - Арава (лефлуномид): опыт многомесячного применения / Н. В.Чичасова, К. А.Чижова, Е. В. Иголкина // РМЖ. — 2004. - Т. 12, № 2. - С. 124-128.
157. Чичасова Н.В. Тактика лечения больных РА /Н.В.Чичасова//Методы диагностики и лечения ревматических заболеваний: лекционные материалы: 3 Школа ревматологов. - М., 2006. - 15-19 мая. - С. 14-20.
158. Чичасова Н.В. Оценка активности прогрессирования и функционального состояния больных РА /Н.В.Чичасова// Современные методы диагностики и лечения ревматических заболеваний: лекционные материалы: 3 Школа ревматологов . -М., 2006. - 15-19 мая. - С.4-13.
159. Шварц Г. Я. Современные нестероидные противовоспалительные средства / Г.Я.Шварц. // **М.:Реафарм, -2004. -95с.**
160. Шилкина И.П. Системные проявления ревматоидного артрита, экоструктурные изменения в брахиоцефальных артериях / И.П. Шилкина, О.Ю.Чуриков // Терапевтический архив. - 2005. -№ 12. - С.49-53.
161. Шостак Н. А. Клинико-иммунологические особенности раннего ревматоидного артрита/ Н. А. Шостак, А. А.Мурадян, Т. К. Логинов // Научно-практическая ревматология. - 2004. - № 1. - С. 15-19.

- 162.** Эйд Риад. Ревматоидный артрит: фактор некроза опухоли альфа при различных клинических вариантах болезни и его динамика в процессе лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Риад Эйд. - Ярославль, 2005. - 22с. 235.
- 163.** Эрдес Ш. Вопросник SF-36 и использование его при ревматоидном артрите /Ш.Эрдес, К.Ш. ЭрдесУ/Научно-практическая ревматология-2003. -№2.- С..47- 52.
- 164.** Эрдес Ш.Ф.Социальные проблемы ревматологии в 50 летней научно-практической деятельности института/Ш.Ф. Эрдес, О.М.Фоломеева // Научно-практическая ревматология 2009;(2 Приложение):55-58.
- 165.** Яременко О. Б. Современная стратегия базисной терапии ревматоидного артрита/ О. Б. Яременко // Украинский ревматологический журнал. - 2002. - №3. - С. 45-51.
- 166.** Ярилин А. А. Роль молекул адгезии в патогенезе ревматоидного артрита/ А. А. Ярилин // Научно-практическая ревматология. - 2000. - № 1. - С. 61-69.
- 167.** Aarvak λ .Changes in the Th1 orTh2 cytokine dominance in the synovium of rheumatoid arthritis (RA): a kinetic study of the Th subsets in one unusual RA/ λ . Aarvak, γ .Chabaud, J.Thoen // Rheumatol. (Oxford). - 2000. - Vol. 39(5). - P. 513-522.
- 168.** Active leflunomide metabolite inhibits interleukin 1 ρ , tumour necrosis factor — a, nitric oxide, and metalloproteinase-3 production in activated human synovial tissues. / O.Elkayam [et al.] // Ann. Rheum. Dis.- 2003. -Vol. 62, N 5. -P.440-443. 236
- 169.** Agarwal S.K. Core Management Principles in Rheumatoid Arthritis to Help Guide Managed Care Professionals/ S.K. Agarwal // Journal of Managed Care Pharmacy. 2011. Vol. 17. P. 3–9.

- 170.** Agrawal S. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: association with severity of disease in established RA/S. Agrawal, R. Misra, A. Aggarwal // Clin Rheumatol. - 2007. - Vol. 26, № 2. - P. 201-204.
- 171.** Allaire S. Evaluation of the effect of anti-tumor necrosis factor agent use on rheumatoid arthritis work disability: the jury is still out/ S.Allaire, F. Wolfe, J. Niu et al. // Arthritis Rheum. 2008, Aug 15. Vol. 59 (8).P. 1082–1089.
- 172.** Anti-inflammatory effects of leflunomide on cultured synovial macrophages from patients with rheumatoid arthritis. / M.Citolo [et al.]// Ann.Rheum. Dis.- 2003. -Vol. 62, N 4. - P.297 - 302.
- 173.** Avouac J. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review/ J.Avouac, L. Gossec, M. Dougados //Ann Rheum Dis -2006;65;845-851.
- 174.** Bizzaro N. Antibodies to citrullinated peptides: a significant step forward in the early diagnosis of rheumatoid arthritis/ N. Bizzaro // Clin Chem Lab Med. - 2007. - Vol. 45, №2. - P. 150-157.
- 175.** Borges, V.M. TNF alpha inhibits apoptotic cell clearance in the lung, exacerbates acute inflammation / V.M. Borges, R. W. Vandivier, K. A. McPhillips // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. - 2009. - Vol. 297, № 4. - P. 586-595.
- 176.** Breedveld F. C. Infliximab in active early rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. - 2004. - Vol. 63. - P. 149-155.
- 177.** Breedveld F.C. Leflunomide: mode of action in the treatment of rheumatoid arthritis /F.C. Breedveld // Ann.Rheum. Dis-2000. -Vol. 59,N 11. - P.841-849.
- 178.** Chan E. S. L. Molecular action of metotrexate in inflammatory disease/ E. S. L. Chan, B. N. Cronstein // Arthr. Res. - 2002. - Vol. 4. - P. 10-18.

- 179.** Cutolo M. Altered circadian rhythms in rheumatoid arthritis patients play a role in the disease's symptoms/M.Cutolo, B.Villaggio, K.Otsa et al. //Autoimmun. Rev., 2005. № 8. P. 497-502.
- 180.** David E. Yocum. T-cells and therapeutic targets in rheumatoid arthritis /E. Davod // Arthr. Rheum.- 1999. -N 1. - P.27 - 35.
- 181.** De Piano L.P. Decreased need of large joint replacement in patients with rheumatoid arthritis in a specialized Brazilian center/L.P. De Piano, R.P.Golmia, M.A. Scheinberg // ClinRheumatol. 2011. Vol. 30. P. 549–550.
- 182.** Edwards J. C. Efficacy of B-cells — targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis/J. C. Edwards // New Engl. J. Med. - 2005. - Vol. 350.1. P. 2572-2581.
- 183.** Emery P. Practical aspects of treatment RA, when, how, what is the evidence?/ P. Emery // Ann. of the rheumatic disease. - 2003. - Vol. 2. - SP 0001.
- 184.** Emery P.Rheumatoid Arthritis/ P. Emery, M. Suarez-Almazor // ClinEvid. 2003; 10: 1454–1476.
- 185.** Finckh A. Long-term impact of early treatment on radiographic progression in rheumatoid arthritis: A meta-analysis/ A. Finckh, M.H. Liang, C.M.van Herckenrode, P. de Pablo // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 55. P. 864– 872.
- 186.** Fleischman R. M. Is there a need for new therapies for rheumatoid arthritis/R. M. Fleischman // J. Rheumatol. - 2005. - Vol. 32, Suppl. 73. - P. 3 - 7.
- 187.** Furst D.E. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, /D.E. Furst, E.C. Keystone, J. Braun et al. // Ann Rheum Dis.- 2012. -Vol. 71.- Suppl 2.- P. 2–45.
- 188.** Gaujoux-Viala C. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs: a systematic

literature review in forming the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis/ C. Gaujoux–Viala, J.Smolen, R. Landewe et al. // *Ann. Rheum. Dis.*2010. Vol. 69. P. 1004–1009.

189. Goekoop-Ruiterman Y. P. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial/Y. P. Goekoop-Ruiterman, J. K.de Vries-Bouwstra, C. F. Allaart et al. // *Arthritis Rheum.* 2005; v. 52; 11: 3381–90.

190. Gorter S. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis/ S. Gorter, J. Bijlsma, M.Cutolo et al. // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 1010–1014.

191. Graham λ . ψ . Quantitative magnetic resonance imaging of the hands and wrists of children with juvenile rheumatoid arthritis/ λ . ψ . Graham, λ . Laor, B. J. Dandzinski // *J. Rheumatol.* - 2005. - Vol. 32. - P. 1811-2000.

192. Guermazi A., Taouli ψ ., Lynch J. A. Imaging of Bone Erosion in Rheumatoid Arthritis/A. Guermazi, ψ . Taouli, J. A. Lynch // *Seminars in Musculoskeletal Radiology.* - 2004. - Vol. 8. -P. 269-285.

193. Hallert E. The incidence of permanent work disability in patients with rheumatoid arthritis in Sweden 1990–2010: before and after introduction of biologic agents/ E. Hallert, M. Husberg, L. Bernfort // *Rheumatology (Oxford).* 2012. Vol. 51. P. 338–346.

194. Hellier J. P. HLA-DRB1 genes and patients with late onset rheumatoid arthritis/J. P. Hellier, J. F. Eliaou // *Ann. Rheum. Dis.* - 2001. - Vol. 60. - P. 531-533.

195. Hill J. A. The Conversion of Arginine to Citrulline Allows for a High-Affinity Peptide Interaction with the Rheumatoid Arthritis-Associated HLA-

DRB 1*0401 MHC Class II Molecule/ J. A. Hill // J. Immunol. - 2003. - Vol. 171.1. P. 538-541.

196. Hoving J. L. A comparison of magnetic resonance imaging, sonography, and radiography of the hand in patients with early rheumatoid arthritis/ J. L. Hoving // J. Rheumatol. — 2004. — Vol. 31 (4). — P. 640-644.

197. Khan N., Sokka T. Declining needs for total joint replacements for rheumatoid arthritis // Arthritis Research & Therapy. 2011. Vol. 13. P. 130–131.

198. Kirwan J.R. The synovium in rheumatoid arthritis: evidence (at least) two pathologies/ J.R. Kirwan // Arthritis Rheum. - 2004. -Vol. 50. - P. 1 - 4.

199. Korpela M. Retardation of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis by initial aggressive treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: five-year experience from the FIN-RACo study/ M. Korpela, L. Laasonen, P. Hannonen et al. // Arthritis Rheum. 2004. Vol. 50. P. 2072–2081.

200. Kotzin B. L. The role of γ cells in pathogenesis of rheumatoid arthritis
B. L. Kotzin // J. Rheumatol. - 2005. - Vol. 32. - P. 14-18.

201. Kruger K. Reduction in sickness absence in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: data from a German non interventional study/ K. Kruger, J. Wollenhaupt, H.M. Lorenz et al. // Rheumatol Int. 2011, Dec 30. [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s00296–011–2033–5. Epub 2011 Aug 6.

202. Lard L. R., Boers M., Verhoeven A. Early and aggressive treatment of rheumatoid arthritis patients affects the association of HLA class II antigens with progression of joint damage/ L. R.Lard, M. Boers, A. Verhoeven // Arthritis Rheum. - 2002. - Vol. 46 (4). - P. 899-905.

203. Lee D. M. Rheumatoid arthritis/D. M. Lee, M. E. Weinblatt // Lancet. - 2001. - Vol. 358. - P. 903-911.

- 204.** Lindqvist E. Course of radiographic damage over 10 years in a cohort with early rheumatoid arthritis/E. Lindqvist, K. Jonsson, T. Saxne // *Ann Rheum. Dis.* - 2003. - Vol. 62 (7). - P. 611-616.
- 205.** Liu H. The role of apoptosis in rheumatoid arthritis/ H.Liu, R. M. Pope // *Curr. Opin. Pharmacor.* - 2003. - Vol. 3. - P. 317-322.
- 206.** Ma Y., Pope R. M. The role of macrophages in rheumatoid arthritis/ Y. Ma, R. M. Pope // *Curr. Pharm. Des.* -2005. -Vol. 11 (5). -P. 569-580.
- 207.** Maestroni G.J. T – helper 2 lymphocytes as a peripheral target of melatonin *J.Pineal. Res.* 1995, 18, 84-89.
- 208.** McInnes I.B. Cytokine networks-towards new therapies for rheumatoid arthritis/I.B. McInnes, F.Y. Liew // *Nat Clin Pract Rheumatol.* - 2005. - Vol.1, 7 1. - P.31-39.
- 209.** Mease P.J. Improving the routine management of rheumatoid arthritis: the value of tight control/ P.J. Mease // *J. Rheumatol.* 2010. Vol. 3. P. 1570–1578.
- 210.** Mewar D. Independent associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor with radiographic severity of rheumatoid arthritis/ D. Mewar, A. Coote, D.J. Moore et al. // *Arthritis Res. Ther.* - 2006. - Vol. 8, 74. - P. 128.
- 211.** Nam J. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease modifying anti-rheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA /J. Nam, K. Winthrop, M. Cutolo et al. // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. P. 976– 986.
- 212.** Nell V. P. K. Benefit of very referral and early therapy with disease-modifying antirheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis/V. P. K. Nell, K. P. Machold, G. Eberl // *J. Rheumatology.* -2004. - Vol. 43. - P. 906914.

- 213.** Nell V.P. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis/ V.P. Nell, K.P. Machold, T.A. Stamm et al. // *Ann Rheum Dis.* - 2005. -Vol.64, 712. - P. 1731-1736.
- 214.** Nikiphorou E., Guh D., Bansback N. et al. Work disability rates in RA. Results from an inception cohort with 24 years follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2012. Vol. 51. P. 385–392.
- 215.** Nishimoto N. Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases / N. Nishimoto, T. Kishimoto // *Curr. Opin. Pharmacol.* -2004. -N4. - P.386-391 .
- 216.** O'Dell J. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.*2004. - Vol. 350. - P. 2591-2602.
- 217.** Olsen N. J., Stein M. New drugs for rheumatoid arthritis/ N. J. Olsen, M. Stein // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - Vol. 240. - P. 2176-2179.
- 218.** Quinn M. A. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. A. Quinn, P. G. Conaghan, P. J. O'Connor et al. // *Arthritis Rheum.* 2005; 52; 1: 27–35.
- 219.** Quinn M. A. How do you diagnose rheumatoid arthritis early?/M. A. Quinn, M. J. Green, Ph. Conaghan // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* - 2001. - Vol. 15 (1). - P. 49-66.
- 220.** Reece R. J. Comparative assessment of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis, by dynamic enhanced magnetic resonance imaging/ R. J. Reece // *Arthritis Rheum.* - 2002. - Vol. 46. - P. 366-372.
- 221.** Schadlich P. K. Contribution of leflunomide to the cost effectiveness of sequential DMARD therapy of rheumatoid arthritis in Germany/ P. K. Schadlich, H. Zeidler, A. Zink // *Z. Rheumatol.* - 2004. -Vol. 63 (1). - P. 59-75.

- 222.** Schueller-Weidekamm C. Power Doppler sonography and pulse-inversion harmonic imaging in evaluation of rheumatoid arthritis synovitis/ C. Schueller-Weidekamm, C. Krestan, G. Schueller et al. // AJR Am. J. Roentgenol. - 2007. - Vol.188, 72. - P.504-508.
- 223.** Schmidt- Reinvald A. The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm/ A. Schmidt- Reinvald, J.C. Pruessner, D.H. Hellhammer et al. Life Sci., 1999, 64, 1653- 1660.
- 224.** Sivalingam S.P. In vivo Pro- and Antiinflammatory Cytokines in Normal and Patients with Rheumatoid Arthritis/ S.P. Sivalingam, J. Thumboo, S. Vasoo et al. // Ann Acad Med Singapore. - 2007. - Vol.36, 72. - P.96-94.
- 225.** Smolen et al. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2005; 19; 1: 163–177.
- 226.** Smolen J. S. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis/ J. S. Smolen // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. - 2005. - Vol. 19, Suppl. 1. - P. 77.
- 227.** Smolen J. S. Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis/ J. S. Smolen, D. Aletaha, E. Keystone // Arthritis Rheum. - 2005. - Vol. 52. - P. 2975-2983.
- 228.** Smolen J. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force/ J. Smolen, D. Aletaha, J. Bijlsma et al. // Ann Rheum Dis. 2010. Vol. 69. P. 631–637.
- 229.** Smolen J. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs/ J. Smolen, R. Landewe, F. Breedveld et al. // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. P. 964–975.

- 230.** Smolen J.S. Therapeutic strategies in early rheumatoid arthritis. *BestPract. Res /J.S. Smolen, D. Aletaha, K.P. Machold // Clin. Rheumatol.* 2005. Vol. 19. P. 163–177.
- 231.** St Clair E. Combination of infliximab with methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis/ E. St Clair, D. Heijde, J. Smolen // *Arthritis Rheum.* - 2004. - Vol. 50. - P. 3432-3443.
- 232.** Svard A., Kastbom A., Reckner–Olsson A., Skogh T. Presence and utility of IgA–class antibodies to cyclic citrullinated peptides in early rheumatoid arthritis: the Swedish TIRA project. *Arthritis Research & Therapy* 2008, 10:R75
- 233.** Szkudlarek M. Diagnostic value of Doppler ultrasonography in rheumatoid arthritis: comment on the article by Weidekamm et al/M. Szkudlarek // *Arthritis Rheum.* - 2004. - Vol. 50 (2). - P. 676-677.
- 234.** Vansamidisk K. Doppler sonography in assessing disease activity in rheumatoid arthritis/ K. Vansamidisk // *Ultrasound Med. Biol.* - 2005. - Vol. 31 (6). - P. 739-743.
- 235.** Venrooij W.J. Autoantibodies to citrullinated antigens in (early) rheumatoid arthritis/ W.J. Venrooij, A.J. Zendman, G.J. Pruijn // *Autoimmun Rev.* - 2006. - Vol.6, 1. -P. 37-41.
- 236.** Verstappen S.M. Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort study group. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open–label strategy trial)/ S.M. Verstappen, J.W. Jacobs, M.J. van der Veen et al. // *Ann Rheum Dis.* 2007. Vol. 66. P. 1443–1149.
- 237.** Volin M. V. The effect of sulfasalazine on rheumatoid arthritic synovial tissue chemokine production/ M. V. Volin // *Exp. Mol. Pathol.* - 2002. - Vol. 73. - P. 84-92.

- 238.** Vossenaar E. R., Nijenhuis S., Helsen M. M. Citrullination of Synovial Proteins in Murine Models of Rheumatoid Arthritis/ E. R. Vossenaar, S. Nijenhuis, M. M. Helsen // *Arthritis Rheum.* - 2005. - Vol. 48. - P. 2489-2500.
- 239.** Walder, R.L. Rheumatoid Arthritis: epidemiology, pathology and pathogenesis. In: *Primer on Rheumatic Diseases.* X Ed. Atlanta, Georgia, 1993.- P. 86-89.
- 240.** Wee M.M. The effect of biological agents on work participation in rheumatoid arthritis patients: a systematic review/ M.M. Wee, W.F. Lems, H. Usan et al. // *Ann Rheum Dis.* 2012. Vol. 71. P. 161–171.
- 241.** Zendman A J. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis / A. J. Zendman, W.J. Venrooij, G.J. Pruijn // *Rheumatology (Oxford).* -2006. - Vol.45, - P. 20-25.
- 242.** Ziolkovska M.Laboratory changes on antitumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis / M. Ziolkovska, W. Maslinski // *Curr. Opin. Rheumatol.* - 2003. - Vol. 15 (3). - P. 267-273.