

*На правах рукописи*

**БУРДУЛИ НИНА НИКОЛАЕВНА**

**ВЛИЯНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ  
НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВ, УРОВЕНЬ ЛЕПТИНА,  
ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ  
АРТРИТОМ**

**10.01.04 – внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Владикавказ - 2014**

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

**Научный руководитель:**

**Цогоев Алан Сергеевич**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Никитин Анатолий Владимирович** - доктор медицинских наук профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней, заведующий кафедрой

**Елисеева Людмила Николаевна** - доктор медицинских наук профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, заведующая кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр лазерной медицины Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации»

Защита состоится 18 декабря 2014г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.095.01 на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская 40).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте академии [www.sogma.ru](http://www.sogma.ru)

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

И.Г. Джиоев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Ревматоидный артрит (РА) - аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов.

Ревматоидный артрит - наиболее распространенное ревматическое заболевание (частота в популяции около 1%), регистрируется во всех странах мира и во всех климатогеографических зонах с частотой от 0,5% до 1,5% [Насонов Е.Л., 2004]. На земном шаре ревматоидным артритом страдают около 20 млн. человек. У 80% РА возникает в возрасте 30-35 лет. Ревматические болезни были объявлены ВОЗ как приоритетная патология в первом десятилетии XXI века.

Актуальность проблемы РА для современной медицины определяется его высокой распространенностью в популяции, трудностью ранней диагностики, быстрым развитием инвалидности и неблагоприятным жизненным прогнозом. Высокий риск преждевременной летальности связан не только с тяжестью самого аутоиммунного процесса, но и с развитием широкого спектра коморбидных состояний, кардиоваскулярных, онкологических, интерстициальных заболеваний легких и др. [Насонов Е.Л., 2014]. Согласно данным проспективных исследований продолжительность жизни больных РА уменьшается из-за органических поражений, развитие которых связывается как с прогрессированием иммуновоспалительного процесса, так и с ятрогенной иммуносупрессией [Мазуров, 2011; Cutolo M. et. al., 2003].

Несмотря на длительность изучения данного патологического процесса, этиология и некоторые аспекты патогенеза РА остаются не до конца выясненными и до настоящего времени широко обсуждается в научной литературе.

В последние годы внимание исследователей привлекает роль цитокиновой системы в патогенезе ревматоидного артрита, так как многочисленными исследованиями установлено, что одним из механизмов, принимающих участие

в возникновении и развитии РА, являются два тесно взаимосвязанных процесса: антиген-специфическая активация Т-лимфоцитов, а также возникновение дисбаланса между продукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с преобладанием синтеза первых над вторыми [Ревматология: Национальное руководство 2008].

В настоящее время появились данные, свидетельствующие о роли лептина в развитии и течении ревматоидного артрита. Полагают, что лептин может выступать в качестве провоспалительного медиатора при ревматоидном артрите [Yoshino T. et. al., 2011], так как он инициирует синтез эйкозаноидов и провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами, повышает продукцию интерферона периферическими Т-клетками, активирует фагоцитарную функцию. Показано, что лептин как провоспалительный медиатор стимулирует продукцию разнообразных провоспалительных цитокинов как моноцитами и макрофагами, так и самими хондроцитами, в результате чего в хрящевой ткани активируются металлопротеиназы и наблюдается апоптоз хондроцитов [Goldring M. B., Berenbaum F., 2000; Otero M. et. al., 2006; Zarkesh-Esfahani H. et. al., 2001]. Лептин кроме хряща оказывает мощное воздействие на ткани и клетки, участвующих в развитии ревматических заболеваний, в том числе на синовиальную оболочку, костную ткань и различные иммунные клетки [Gómez R. et. al., 2011].

Гликозаминогликаны, являясь обязательным компонентом межклеточного матрикса, играют важную роль в межклеточных взаимодействиях, формировании и поддержании формы клеток и органов, образовании каркаса при формировании тканей. В настоящее время известно, что гликозаминогликаны в составе протеогликанов соединительной ткани обеспечивают ее механические свойства, участвуют в воспалительных реакциях и репаративных процессах, необходимы для полноценного иммунного ответа [Зимницкий А.Н. и др., 2004; Телетаева Г.М., 2007; Слуцкий Л.И., 1969].

Ревматоидный артрит относится к числу наиболее дорогостоящих заболеваний. Высокие значения имеют все составляющие общих затрат на

лечение и социальное обеспечение больных РА. Применяемые в настоящее время противоревматические средства улучшают в основном качество жизни пациентов, однако не способны воздействовать на прогрессирование деструктивных изменений в суставах и на нарастание функциональных нарушений. Применение относительно нового метода лечения ревматоидного артрита, такого как генно-инженерная терапия, а также комбинированная терапия с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), оказывает непосредственно этиопатогенетическое действие, тем самым вызывая торможение воспалительного процесса. Но вместе с этим, это весьма дорогостоящий метод лечения, который может применяться не у всех больных, так как имеется множество противопоказаний и выраженные побочные явления. Опыт, накопленный к сегодняшнему дню по использованию медикаментозной терапии в лечении ревматоидного артрита, свидетельствует о недостаточной эффективности такого лечения, что стимулирует поиск новых методов и способов лечения ревматоидного артрита, в том числе и немедикаментозных методов

В последние два десятилетия в лечении многих заболеваний стало широко использоваться лазерное излучение, которое рассматривается как метод нефармакологического воздействия. Многочисленными исследованиями показаны многогранные эффекты использования лазерного излучения в различных областях медицины и в первую очередь в кардиологии, гастроэнтерологии, в лечении гнойных ран. Однако до настоящего времени многие аспекты применения лазерного излучения в ревматологии и, в частности у больных ревматоидным артритом, остаются неизученными.

В связи с этим, **целью** нашего исследования явилось изучение влияния внутривенного лазерного облучения крови на систему цитокинов, уровень лептина, показатели гликозаминогликанов, у больных ревматоидным артритом.

Для решения поставленной цели были определены следующие **задачи**:

1. оценить влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на динамику показателей цитокинов у больных ревматоидным артритом;

2. изучить динамику уровня лептина у больных ревматоидным артритом до и после лазерной терапии;
3. определить влияние лазерной терапии на содержание гликозаминогликанов у больных ревматоидным артритом;
4. обосновать эффективность использования лазерной терапии в комплексном лечении больных ревматоидным артритом.

**Научная новизна.** В ходе исследования впервые проведено комплексное изучение влияния и эффективности внутривенного лазерного облучения крови на динамику цитокинов, показатели содержания лептина и гликозаминогликанов у больных ревматоидным артритом. Полученные данные позволяют оценить влияние низкоинтенсивной лазерной терапии на динамику исследуемых показателей и обосновать патогенетическое применение его у больных ревматоидным артритом. Обоснована возможность использования внутривенного лазерного облучения крови для нормализации уровня цитокинов, гликозаминогликанов, уровня лептина. На достаточном клиническом материале показана эффективность включения внутривенного лазерного облучения крови в комплексное лечение больных ревматоидным артритом.

**Практическая значимость работы.** Проведенное исследование дополняет существующее представление о характере нарушений в системе цитокинов, изменении уровня лептина и гликозаминогликанов при ревматоидном артрите. Патогенетически обоснованное применение внутривенного лазерного облучения крови расширяет спектр лечебных средств патогенетической направленности в терапии ревматоидного артрита, позволяет повысить эффективность лечения, уменьшить длительность сохранения клинических симптомов, а также способствует снижению медикаментозной нагрузки на пациента и улучшению качества жизни пациентов ревматоидным артритом.

**Основные положения выносимые на защиту:**

1. При ревматоидном артрите отмечается возникновение дисбаланса в цитокиновой системе в виде повышения уровня провоспалительных и снижения уровня противовоспалительных цитокинов.

2. Включение внутривенного лазерного облучения крови в комплексную терапию больных ревматоидным артритом способствует устранению дисбаланса системы цитокинов, уменьшению процессов воспаления.
3. Применение лазерной терапии в комплексном лечении больных способствует нормализации уровня гликозаминогликанов.
4. Включение в комплексную терапию внутривенного лазерного облучения крови сопровождается нормализацией содержания лептина.
5. Использование лазерной терапии в комплексном лечении больных ревматоидным артритом способствует достоверному снижению активности заболевания.
6. Изучение исследуемых показателей позволяет объективно оценить эффективность комплексной терапии ревматоидного артрита с использованием лазерной терапии.

**Личный вклад автора.** Автором лично проведены: сбор жалоб и анамнеза, анализ и интерпретация данных, полученных при клинико-инструментальном и лабораторном обследовании, динамическое наблюдение больных ревматоидным артритом, выполнена статистическая обработка полученных результатов, обработка и написание текста диссертации, формулировка выводов и практических рекомендаций.

**Внедрение результатов работы.** Полученные результаты комплексного лечения больных ревматоидным артритом с применением внутривенного лазерного облучения крови внедрены в работу ревматологического отделения клинической больницы ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации г. Владикавказа. Теоретические и практические рекомендации используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней № 5 ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава Российской Федерации.

**Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной ревматологии» (Владикавказ, 2012 г),

Международной научно-практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки (Владикавказ, 2014 г)», научной конференции «Молодые ученые – медицине (Владикавказ, 2014 г)» и на 11-й юбилейной научной сессии «Актуальные проблемы медицины», посвященной 75-летию ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава Российской Федерации (Владикавказ, 2014 г).

Апробация диссертации проведена в ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации на совместном заседании сотрудников кафедры внутренних болезней №1, №2, №3, №4, №5, кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, центральной научно-исследовательской лаборатории сотрудников ревматологического отделения клинической больницы Северо-Осетинской государственной медицинской академии.

**Публикации по теме диссертации.** По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобразования Российской Федерации (Вестник новых медицинских технологий 2013, 2014; Медицинский вестник Северного Кавказа, 2014).

Получено положительное решение о выдаче патента на изобретение по заявке 2013132085/14 от 10.07.2013г. «Способ лечения больных ревматоидным артритом».

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 110 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 17 таблицами и 7 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих результаты собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 78 отечественных и 91 зарубежных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** В связи с поставленными целями и задачами, в наше исследование вошли 132 больных ревматоидным артритом в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст –  $52,9 \pm 11,3$ ), из них 118 человек



(89,4%) - женщины, 14 человек (10,6%) - мужчины. Диагноз ревматоидного артрита устанавливался с учетом клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования в соответствии с критериями ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2010г.).

Клинико-лабораторное обследование всех включенных в исследование больных, проводили по единой схеме в первый-второй день госпитализации в ревматологическое отделение и через 3-5 дней после окончания курса лазерной терапии. Обследование включало в себя сбор анамнеза, измерение артериального давления, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, определение уровня интерлейкина - 1 $\beta$ , ФНО -  $\alpha$ , интерлейкина - 6, интерлейкина - 4, лептина, гликозаминогликанов, рентгенографию суставов, запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях, УЗИ внутренних органов.

Все больные случайным методом были разделены на две группы: контрольную (30 человек) и основную (102 человека). Группу сравнения составили 15 практически здоровых лиц для получения средних нормальных значений изучаемых показателей. Больные, у которых имелось сопутствующее заболевание в стадии обострения, в исследование не включались.

В контрольной группе, больные получали только традиционную медикаментозную терапию в соответствии со стандартом лечения ревматоидного артрита. Медикаментозная терапия включала в себя назначение метотрексата 15 мг в неделю, фолиевую кислоту 5 мг неделю внутрь и нестероидные противовоспалительные препараты – мовалис 15 мг в сутки. В основной группе больные наряду с медикаментозной терапией дополнительно получали курс внутривенного лазерного облучения крови.

Иммуноферментный анализатор Victor-2 фирмы Perkin Elmer использовался нами для определения содержания цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ , при помощи тест-систем производства ЗАО «Вектор – Бест», а определение уровня лептина проводили с помощью набора производства DBC Canada.

Работа с диагностическими наборами проходила по общепринятому плану для этих методик.

Определение уровня ГАГ в сыворотке крови проводилось нами по методике, предложенной Кляцкин С.А. и Лифшиц Р.И. (1989 г.) с помощью орцинового метода.

Для оценки активности заболевания при ревматоидном артрите, а также её динамики под влиянием проводимого лечения нами определялся индекс DAS28.

Оценка качества жизни больных ревматоидным артритом проводилась с помощью международного специализированного опросника HAQ, согласно которому значения от 0 до 1,0 представляют “минимальные” нарушения жизнедеятельности, от 1,1-2,0 “умеренные”, от 2,1-3,0 - “выраженные” нарушения жизнедеятельности.

Курс внутривенной лазерной терапии проводился с помощью аппарата “Матрикс-ВЛОК” (“Матрикс”, Россия) с чередованием через день излучающей головки КЛ-ВЛОК, с длиной волны 635 нм, мощностью на выходе одноразового световода 1,5-2,0 мВт, временем экспозиции 15 минут, и лазерной головки КЛ-ВЛОК-365 для УФОК с длиной волны 365 нм, мощностью на выходе одноразового световода 1,0 мВт, время экспозиции составляло 5 минут. Процедуры выполнялись ежедневно в течении 10 дней без выходных.

Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета программ «STATISTIKA 7.0». Статистическая обработка данных проводилась по общепринятым критериям вариационно-статистического анализа с вычислением средних величин (M), ошибки средней арифметической (m). Для оценки статистической значимости различий средних в случаях двух выборок использовался t-критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.**

### **1. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику показателей цитокинов у больных ревматоидным артритом.**

Нами было изучено содержание интерлейкина-1 $\beta$  в плазме крови больных ревматоидным артритом в обеих исследуемых группах в процессе лечения.

Для оценки влияния проводимого лечения на содержание провоспалительного интерлейкина-1 $\beta$  в плазме крови у больных ревматоидным артритом нами изучена динамика изменения содержания интерлейкина-1 $\beta$  до и после лечения. Динамика содержания интерлейкина-1 $\beta$  в процессе лечения представлена в таблице 1.

Таблица 1.

**Динамика показателей содержания интерлейкина- 1 $\beta$  у больных ревматоидным артритом до и после лечения**

Показатель	Основная группа (n=102)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения (M $\pm$ m)	После лечения (M $\pm$ m)	До лечения (M $\pm$ m)	После лечения (M $\pm$ m)
Здоровые	1,5 $\pm$ 0,3 пг/мл			
Содержание ИЛ - 1 $\beta$	2,215 $\pm$ 0,188 <sup>#</sup>	1,406 $\pm$ 0,093 <sup>***</sup>	1,847 $\pm$ 0,210	1,787 $\pm$ 0,254

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

<sup>#</sup>p<0,05; <sup>##</sup>p<0,01; <sup>###</sup>p<0,001 – различия с группой здоровых.

Как видно из таблицы 1, в зависимости от проводимой терапии у больных основной и контрольной группы отмечалась различная динамика показателя содержания интерлейкина-1 $\beta$ .

В основной группе больных после лечения нами установлено достоверная нормализация показателя интерлейкина-1 $\beta$  (до лечения 2,215 $\pm$ 0,188 пг/мл и 1,406 $\pm$ 0,093 пг/мл после лечения (p<0,001)), в то время как в контрольной группе больных после лечения изменения в уровне интерлейкина-1 $\beta$  нами не отмечены (до лечения 1,847 $\pm$ 0,210 пг/мл и 1,787 $\pm$ 0,254 пг/мл после лечения (p>0,05)).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что включение внутривенного лазерного облучения крови в комплексную терапию

ревматоидного артрита сопровождается достоверным снижением содержания провоспалительного интерлейкина-1 $\beta$  в плазме крови, тогда как в группе больных, получающих только медикаментозную терапию, нами какой-либо динамики содержания интерлейкина-1 $\beta$  в плазме крови не выявлено. Положительную динамику содержания интерлейкина-1 $\beta$  под влиянием лазерной терапии можно рассматривать как один из признаков снижения активности воспалительного процесса при ревматоидном артрите.

Нами было изучено содержание интерлейкина-6 до и после проведенного лечения у больных как основной, так и контрольной групп.

Динамика изменения содержания провоспалительного интерлейкина-6 у больных ревматоидным артритом в процессе лечения представлена в таблице 2.

Таблица 2.

**Динамика содержания интерлейкина-6 у больных ревматоидным артритом до и после лечения**

Показатель	Основная группа (n=102)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения (M $\pm$ m)	После лечения (M $\pm$ m)	До лечения (M $\pm$ m)	После лечения (M $\pm$ m)
Здоровые	1,8 $\pm$ 0,8 пг/мл			
Содержание ИЛ - 6	3,317 $\pm$ 0,384 <sup>##</sup>	1,819 $\pm$ 0,277 <sup>**</sup>	3,829 $\pm$ 1,097	2,045 $\pm$ 0,464

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

<sup>#</sup>p<0,05; <sup>##</sup>p<0,01; <sup>###</sup>p<0,001 – различия с группой здоровых.

После проведенного лечения нами выявлена разная динамика показателя интерлейкина-6 в основной и в контрольной группах. Анализ таблицы 2 свидетельствует, что в группе больных, получавших комбинированное лечение с применением внутривенного лазерного облучения крови произошло достоверное снижение и нормализация показателя содержания интерлейкина-6 с 3,317 $\pm$ 0,384

пг/мл до  $1,819 \pm 0,277$  пг/мл ( $p < 0,01$ ), тогда как в целом в контрольной группе это снижение носило статистический незначимый характер и не достигало показателя нормы - до лечения  $3,829 \pm 1,097$  пг/мл и  $2,045 \pm 0,464$  пг/мл после лечения ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют нам говорить о том, что включение внутривенного лазерного облучения в комплексную терапию больных ревматоидным артритом сопровождается достоверной нормализацией содержания провоспалительного цитокина интерлейкина-6, что по нашему мнению способствует нарушению каскада воспалительных реакций, запускаемого им в синовиальной оболочке сустава, тогда как применение только традиционной медикаментозной терапии не сопровождается нормализацией содержания противовоспалительного интерлейкина-6, что свидетельствует о продолжающемся воспалительном процессе в синовиальной оболочке сустава.

Динамика содержания провоспалительного цитокина фактор некроза опухоли- $\alpha$  представлена в таблице 3

Таблица 3.

### Динамика содержания ФНО- $\alpha$ в плазме крови в процессе лечения

	Основная группа (n=102)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения (M $\pm$ m)	После лечения (M $\pm$ m)	До лечения (M $\pm$ m)	После лечения (M $\pm$ m)
Здоровые	$2,78 \pm 0,35$ пг/мл			
Содержание ФНО- $\alpha$	$3,678 \pm 0,253^{\#}$	$2,496 \pm 0,163^{***}$	$3,274 \pm 0,360$	$2,031 \pm 0,205^{**}$

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; – различия до и после лечения в пределах одной группы.

$\#p < 0,05$ ;  $\#\#p < 0,01$ ;  $\#\#\#p < 0,001$ ;  $\#\#\#\#p < 0,02$  - различия с группой здоровых.

Как видно из таблицы 3, в основной группе, после проведенного лечения отмечается достоверное снижение ФНО- $\alpha$ , которое достигает значения нормы: с  $3,678 \pm 0,253$  пг/мл до  $2,496 \pm 0,163$  пг/мл ( $p < 0,001$ ). В контрольной группе

изменения показателя фактора некроза опухоли- $\alpha$  также носят достоверный характер и практически достигают уровня нормы, уменьшившись с  $3,274 \pm 0,360$  пг/мл до  $2,031 \pm 0,205$  пг/мл ( $p < 0,01$ ).

Полученные нами результаты, позволяют говорить нам о нормализующем влиянии внутривенного лазерного облучения крови у больных ревматоидным артритом на содержание такого провоспалительного цитокина, как фактор некроза опухоли- $\alpha$ , что способствует уменьшению супрессивного влияния фактора некроза опухоли- $\alpha$  на иммунный ответ, прерыванию каскада воспалительных реакций.

Нами были изучено содержание противовоспалительного интерлейкина-4 в обеих исследуемых группах до и после лечения (таблица 4). Исследование уровня интерлейкина - 4 показало, что уровень его до лечения был снижен как в основной, так и в контрольной группе и составил  $4,021 \pm 0,071$  пг/мл и  $3,886 \pm 0,064$  пг/мл соответственно.

Таблица 4

**Динамика содержания интерлейкина-4 у больных ревматоидным артритом до и после лечения**

Группы пациентов	До лечения	После лечения
Здоровые	$4,4 \pm 0,2$ пг/мл	
Основная группа (n=102)	$4,021 \pm 0,071$	$4,361 \pm 0,109^{**}$
Контрольная группа (n=30)	$3,886 \pm 0,064^{####}$	$4,847 \pm 0,168^{***}$

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

# $p < 0,05$ ; #### $p < 0,02$  – различия с группой здоровых.

Как видно из таблицы 4, после проведенного лечения в основной группе, отмечается достоверное повышение интерлейкина-4 до уровня здоровых людей -  $4,361 \pm 0,109$  пг/мл ( $p < 0,01$ ).

В контрольной группе нами также отмечено повышение уровня этого цитокина до  $4,847 \pm 0,168$  пг/мл ( $p < 0,001$ ), что превышает значения нормы и свидетельствует, по нашему мнению, о сохраняющемся низком уровне иммунного ответа и способствует дальнейшему прогрессированию воспалительного процесса.

Исходя из приведенных выше данных можно сказать, что включение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексную терапию ревматоидного артрита, приводит к достоверной нормализации содержания противовоспалительного интерлейкина-4.

Таким образом, суммируя результаты полученных нами данных о влиянии внутривенного лазерного облучения крови на содержание цитокинов у больных ревматоидным артритом, мы можем заключить, что у больных ревматоидным артритом комплексная терапия с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения сопровождается изменением соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов за счет достоверного снижения содержания таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактора некроза опухоли - $\alpha$  и увеличения содержания противовоспалительного интерлейкина-4, что, способствует скорейшему стиханию симптомов заболевания за счет уменьшения процессов воспаления и тем самым повышает эффективность комплексной терапии.

## **2. Влияние внутривенного лазерного излучения на динамику уровня лептина в плазме крови больных ревматоидным артритом.**

Для оценки значения лептина в развитии воспалительного процесса у больных ревматоидным артритом, нами определялся уровень его в плазме крови до и после лечения в обеих исследуемых группах. Исследование содержания лептина у больных ревматоидным артритом показало, что исходно до лечения как в основной, так и в контрольной группах уровень лептина достоверно

превышал показатели нормы и составил в основной группе  $8,825 \pm 0,720$  пг/мл, а в контрольной группе  $10,36 \pm 1,237$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5

**Динамика содержания лептина в плазме крови в процессе лечения**

	Основная группа (n=102)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)	До лечения (M±m)	После лечения (M±m)
Здоровые	$7,4 \pm 0,45$ пг/мл			
Общие данные	$8,825 \pm 0,720^{####}$	$6,900 \pm 0,601^*$	$10,36 \pm 1,237^\#$	$8,635 \pm 1,062$

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  – различия до и после лечения в пределах одной группы.

$^\#p < 0,05$ ;  $^\#\#p < 0,01$ ;  $^\#\#\#p < 0,001$ ;  $^\#\#\#\#p = 0,1$  – различия с группой здоровых.

Как видно из таблицы 5, после лечения уровень лептина в основной группе достоверно снизился до значений нормы, составив  $6,900 \pm 0,601$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе нами также отмечено снижение уровня лептина, однако нормальных величин оно не достигло, составив  $8,635 \pm 1,062$  пг/мл и явилось статистически недостоверным ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что включение в комплексную терапию ревматоидного артрита внутривенного лазерного облучения крови сопровождается достоверной нормализацией уровня лептина, который рассматривается на сегодняшний день как провоспалительный цитокин.

**3. Влияние внутривенного лазерного излучения на уровень гликозаминогликанов в сыворотке крови больных ревматоидным артритом.**

Нами было исследовано содержание гликозаминогликанов (ГАГ) в сыворотке крови в обеих группах до и после лечения. Данные представлены в таблице 6.



**Динамика содержания гликозаминогликанов в сыворотке крови в процессе  
лечения**

<b>Группы пациентов</b>	<b>До лечения</b>	<b>После лечения</b>
Здоровые	0,48±0,031	
Основная группа (n=102)	0,718±0,069 <sup>##</sup>	0,410±0,032 <sup>**</sup>
Контрольная группа (n=30)	1,048±0,168 <sup>##</sup>	0,799±0,138

\*p<0,05; \*\*p < 0,001 – различия до и после лечения в пределах одной группы.

<sup>#</sup>p<0,05; <sup>##</sup>p < 0,01 – различия с группой здоровых.

Как видно из таблицы 6, уровень гликозаминогликанов до лечения был повышен как в основной, так и в контрольной группе, и достоверно отличался от показателей здоровых: 0,718±0,069 г/л (p<0,01) и 1,048±0,168 г/л (p<0,01) соответственно.

Исследование гликозаминогликанов после лечения показало, что уровень исследуемого показателя в основной группе достигает нормальных значений, составляя 0,410 ± 0,032 г/л, являясь при этом статистически значимым (p<0,001). В контрольной группе нами также отмечено снижение показателей гликозаминогликанов до 0,799±0,138 г/л, но в отличие от основной группы, эти значения не достигали нормальных значений, а также являлись статистически незначимыми.

Включение в комплексную терапию больных ревматоидным артритом внутривенного лазерного облучения крови приводит к достоверной нормализации содержания гликозаминогликанов, тогда как только лишь традиционная медикаментозная терапия, не сопровождается нормализацией содержания гликозаминогликанов в сыворотке крови. Исходя из полученных данных, мы можем предполагать, что нормализация содержания гликозаминогликанов способствует прекращению потери хрящевого матрикса, что благотворно сказывается на функциональном состоянии хряща.

#### 4. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику показателя DAS28 до и после лечения.

Нами была исследована динамика индекса DAS28 в обеих обследуемых группах до и после лечения. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7

##### Динамика индекса DAS28 в процессе лечения

Группы пациентов	До лечения	После лечения
Основная группа (n=102)	5,792±0,079	2,763±0,067**
Контрольная группа (n=30)	5,608±0,169	3,232±0,133**

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$  – различия до и после лечения в пределах одной группы.

Из таблицы 7 видно, что большинство больных как в основной, так и в контрольной группе имели третью степень активности заболевания: 5,792±0,079 и 5,608±0,169 соответственно. После лечения в основной группе отмечается достоверное снижение индекса DAS28 до 2,763±0,067 ( $p < 0,001$ ), что соответствует первой степени активности. В контрольной же группе, нами также отмечено снижение активности заболевания, которое является статистически значимым, но показатели эти составляют 3,232±0,133 ( $p < 0,001$ ), что соответствует второй степени активности заболевания.

После лечения в основной группе по данным индекса DAS28 наступление ремиссии отмечено у 40 человек (39,2%), первая степень активности отмечалась у 39 (38,3%) пациентов, у 23 больных (22,5%) отмечена вторая степень активности. В контрольной же группе, по данным индекса DAS28 наступление ремиссии отмечено всего лишь у 5 (16,6%) человек, первая степень активности была выявлена у 7 человек (23,4%), но преобладающее число больных в этой группе все же составили больные со второй степенью активности - 18 пациентов (60%).

Таким образом, можно сказать, что включение в комплексную терапию больных ревматоидным артритом внутривенного лазерного облучения крови, приводит к достоверному и более значимому снижению активности заболевания, в отличие от больных, получавших только лишь традиционную медикаментозную терапию.

## 5. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на показатели оценки здоровья НАQ до и после лечения.

Результаты, полученные нами с помощью опросника НАQ до и после проведенного исследования представлены в таблице 8. Как видно из таблицы 8 уровень НАQ был повышен по сравнению со здоровыми как в основной, так и в контрольной группе и составил  $1,6 \pm 0,062$  ( $p < 0,001$ ) и  $1,7 \pm 0,056$  ( $p < 0,001$ ) соответственно, что свидетельствует о снижении качества жизни у больных ревматоидным артритом.

Таблица 8

### Динамика показателя НАQ в процессе лечения

Группы пациентов	До лечения	После лечения
Здоровые	$0,2 \pm 0,014$	
Основная группа (n=102)	$1,6 \pm 0,062^{##}$	$0,7 \pm 0,042^{**}$
Контрольная группа (n=30)	$1,7 \pm 0,056^{##}$	$1,2 \pm 0,046^{**}$

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,001$  – различия до и после лечения в пределах одной группы.

<sup>#</sup> $p < 0,05$ ; <sup>##</sup> $p < 0,001$  – различия до и после лечения в пределах одной группы.

После проведенного лечения в обеих группах отмечено достоверное снижение этого показателя. Но, необходимо отметить, что в основной группе после проведенного комплексного лечения с применением ВЛОК уровень НАQ составил  $0,7 \pm 0,042$  ( $p < 0,001$ ), что соответствует минимальным нарушениям жизнедеятельности. Кроме того, после комбинированного лечения отмечается выраженное клиническое улучшение ( $НАQ \geq 0,80$  баллов), чего не отмечается в контрольной группе, хотя изменения в ней носят достоверный характер и

составляют  $1,2 \pm 0,046$  ( $p < 0,001$ ), что соответствует умеренным нарушениям жизнедеятельности.

Таким образом, наши данные свидетельствуют, что качество жизни больных ревматоидным артритом снижено, а включение в комплексную терапию внутривенного лазерного облучения крови приводит к достоверному улучшению качества жизни больных ревматоидным артритом.

### **ВЫВОДЫ:**

1. Использование внутривенного лазерного облучения крови в комплексной терапии ревматоидного артрита способствует достоверной нормализации содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.
2. Включение внутривенного лазерного облучения крови в комплексную терапию ревматоидного артрита сопровождается снижением содержания противовоспалительного цитокина лептина, что говорит о противовоспалительном действии лазерного облучения.
3. Установлено нормализующее влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику содержания гликозаминогликанов у больных ревматоидным артритом.
4. Использование внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении ревматоидного артрита приводит к более выраженному снижению активности заболевания, определяемому с помощью индекса DAS28.
5. Применение внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении больных ревматоидным артритом сопровождается более быстрым купированием основных клинических симптомов заболевания, а также способствует улучшению качества жизни больных по данным специализированного опросника HAQ.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Для коррекции выявляемых у больных ревматоидным артритом нарушений в цитокиновом профиле, уровне лептина, гликозаминогликанов, рекомендуется использовать метод внутривенного лазерного облучения крови.
2. Для улучшения качества жизни больных ревматоидным артритом и снижения степени активности процесса рекомендуется применение внутривенного лазерного облучения крови.
3. Для повышения эффективности лечения, улучшения качества жизни больных ревматоидным артритом, показано использование внутривенного лазерного облучения крови с чередованием через день излучающей головки КЛ – ВЛОК, с длиной волны 635 нм, мощностью на выходе одноразового световода 1,5-2,0 мВт, временем экспозиции 15 минут, и лазерной головки КЛ-ВЛОК-365 для УФОК с длиной волны 365 нм, мощностью на выходе одноразового световода 1,0 мВт, время экспозиции 5 минут, курсом 10 процедур.

### Список работ, опубликованных по теме диссертации

- 1) Бурдули, Н.Н. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику гликозаминогликанов у больных ревматоидным артритом / Н.Н. Бурдули, Н.М. Бурдули // **Вестник новых медицинских технологий.** - 2014. - Т.8. - №1. (2-75. Электронный журнал <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2014-1/4770.pdf>).
- 2) Бурдули, Н.Н. Динамика лептина у больных ревматоидным артритом при включении в комплексную терапию внутривенного лазерного облучения крови / Н.Н. Бурдули // **Вестник новых медицинских технологий.** - 2013. – Т.7. - № 1. (2-214. электронный журнал <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/4681.pdf>).
- 3) Бурдули, Н.Н. Внутривенное лазерное облучение крови при ревматоидном артрите: динамика показателей цитокинового профиля и

активности заболевания / Н.Н. Бурдули, Н.М. Бурдули // **Медицинский вестник Северного Кавказа**. – 2014. – Т.9. № 3. - С.199-202.

4) Бурдули, Н.Н. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на качество жизни больных ревматоидным артритом / Н.Н. Бурдули, Н.М. Бурдули // Материалы XII научной конференции “Молодые ученые - медицине”. – Владикавказ, 2014. - С.56-58.

5) Бурдули, Н.Н. Влияние низкоинтенсивного лазерного облучения крови на динамику показателей гликозаминогликанов и степени активности у больных ревматоидным артритом / Н.Н. Бурдули, Н.М. Бурдули // Материалы II съезда терапевтов Северо-Кавказского федерального округа. - Ставрополь, 2014. - С.50-51

6) Кулова, Л.А. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на некоторые показатели системы гемостаза и микроциркуляторные расстройства у больных ревматоидным артритом / Л.А. Кулова, Н.М. Бурдули, Н.Н. Бурдули // Тезисы II Евразийского конгресса ревматологов. – Москва, 2014. - С.64.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

DAS28 – disease activity score

HAG – Health Assesment Questionnaire

БПВП – базисные противовоспалительные препараты

ВЛОК – внутривенное лазерное облучение крови

ГАГ – гликозаминогликаны

ИЛ – интерлейкин

НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение

РА – ревматоидный артрит

УФОК – ультрафиолетовое облучение крови