

На правах рукописи

КУЛОВА ЛАУРА АЛЕКСАНДРОВНА

**ВЛИЯНИЕ НИЗКОИНТЕНСИВНОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА
НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА, МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ РАССТРОЙСТВА
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Владикавказ - 2015

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

Научный руководитель:

Бурдули Николай Михайлович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Николай Иванович Коршунов - доктор медицинских наук профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии ИПДО, заведующий кафедрой

Азамат Махмудович Сатыбалдыев - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой", лаборатория прогнозирования исходов и течения ревматических заболеваний, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно - исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии» Российской академии медицинских наук.

Защита состоится 12 марта 2015 г. в 11 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

Автореферат разослан « » _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

И.Г. Джиоев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. На сегодняшний день ревматоидный артрит (РА) представляет собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему, что обусловлено его широкой распространенностью, прогрессирующим ростом заболеваемости и ранней инвалидизацией населения трудоспособного возраста (Эрдес Ш, 2010). Увеличение риска преждевременной смертности у пациентов ревматоидным артритом ассоциируется с экстраартикулярными (системными) проявлениями, а также активностью воспалительного процесса и серопозитивностью по ревматоидному фактору. В настоящее время установлено, что развитие и прогрессирование хронического воспаления при ревматоидном артрите приводит к существенным изменениям системы гемостаза на всех её уровнях. Важная роль в этой системе отводится тромбоцитам, принимающим участие в различных звеньях патогенеза ревматоидного артрита. Хроническое неспецифическое воспаление при ревматоидном артрите выступает индуктором активации коагуляционного звена гемостаза, способствует дефициту физиологических антикоагулянтов, а также снижению фибринолитической активности, что создает патогенетические предпосылки для возникновения гемокоагуляционных расстройств. Для пациентов с ревматоидным артритом является общим возникающий дисбаланс механизмов коагуляции и фибринолиза, ассоциированный с активностью воспалительного процесса, стадией артрита, длительностью заболевания и в большей степени выраженный при системных проявлениях основного заболевания. Не вызывает сомнения, что микроциркуляторное русло является одной из ведущих «мишеней» в патогенезе ревматоидного артрита. Нарушения в системе микроциркуляции могут быть связаны как с повреждением стенки сосудов иммунными комплексами, так и с нарушениями реологических свойств крови.

Как известно, базисная терапия ревматоидного артрита в настоящее время включает цитостатические препараты и нестероидные противовоспалительные средства, являющиеся достаточно высокотоксичными и обладающие рядом побочных эффектов. В последние годы для лечения ревматоидного артрита стали

применяться и инновационные биологические генно-инженерные препараты, однако их использование ограничено рядом противопоказаний и выраженностью побочных эффектов, что ограничивает их широкое внедрение в практическое здравоохранение. В этой связи продолжается поиск и разработка новых методов лечения ревматоидного артрита, в том числе и немедикаментозных.

Одним из современных методов немедикаментозной терапии является внутривенное лазерное облучение крови. В последние годы оно находит все более широкое применение в медицине. Многочисленные литературные данные свидетельствуют об эффективности использования лазерного излучения в комплексной терапии при многих заболеваниях. Вместе с тем, данные об использовании лазерного излучения в лечении пациентов с ревматоидным артритом практически отсутствуют.

В связи с этим, **целью** нашего исследования явилось изучение влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на некоторые показатели системы гемостаза, межклеточные взаимодействия и микроциркуляторные расстройства у больных ревматоидным артритом.

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

1. изучить динамику агрегационных свойств тромбоцитов у больных ревматоидным артритом под влиянием внутривенного лазерного облучения крови;
2. исследовать динамику некоторых показателей гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, антитромбин III, активность системы протеина С, фактор Виллебранда) под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения у больных ревматоидным артритом;
3. оценить влияние внутривенного лазерного облучения крови на межклеточные взаимодействия лейкоцитов у больных ревматоидным артритом;
4. определить влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику показателей микроциркуляции у больных ревматоидным артритом;

5. обосновать патогенетическую возможность использования внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении больных ревматоидным артритом.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное изучение некоторых показателей системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, антитромбин III, активность системы протеина С, фактор Виллебранда), феномена эндогенного ауторозеткообразования, микроциркуляции под влиянием внутривенного лазерного облучения крови у больных ревматоидным артритом. Обоснована возможность использования внутривенного лазерного облучения крови для коррекции нарушений в системе гемостаза и микроциркуляторном русле, а также межклеточных взаимодействий у больных ревматоидным артритом. На достаточном клиническом материале показано, что уровень качества жизни у пациентов с ревматоидным артритом при использовании комплексного лечения с включением внутривенного лазерного облучения крови достоверно увеличился.

По теме диссертационной работы, на основании результатов исследования получен патент на изобретение № 2537889 от 13 ноября 2014 года.

Практическая значимость работы. Проведенное нами исследование позволит детализировать представления о механизмах действия внутривенного лазерного облучения крови на некоторые звенья патогенеза ревматоидного артрита; использованный комплекс исследований позволяет объективно оценивать эффективность лазерной терапии. Таким образом, сокращение длительности сохранения клинических симптомов и улучшение качества жизни пациентов при ревматоидном артрите обеспечивается патогенетически обоснованным применением внутривенного лазерного облучения крови.

Основные положения выносимые на защиту:

1. Применение внутрисосудистого лазерного облучения крови в комплексном лечении больных ревматоидным артритом способствует нормализации показателей системы гемостаза.

2. Использование внутривенного лазерного облучения в комплексной терапии больных ревматоидным артритом оказывает корригирующее действие на агрегационную способность тромбоцитов.

3. Выявлено достоверное повышение уровня эндогенного ауторозеткообразования, которое уменьшается при воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения на кровь пациентов с ревматоидным артритом.

4. Включение лазерной терапии в комплексное лечение ревматоидного артрита обеспечивает сокращение доли патологических типов микроциркуляции.

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

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.), Северо-Кавказском съезде ревматологов (Владикавказ, 2013 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, №3, №4, №5, центральной научно-исследовательской лаборатории, сотрудников ревматологического отделения клинической больницы Северо-Осетинской государственной медицинской академии.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобразования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 128 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 15 таблицами и 12 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, глав, содержащих результаты собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 87 отечественных и 96 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной цели и задач нами было обследовано 130 человек с достоверным по критериям EULAR/ACR (2010 г.) диагнозом ревматоидный артрит в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст $50,33 \pm 3,22$ года), из них 18 человек (13,8%) - мужчин и 112 человек (86,2%) - женщин. Длительность ревматоидного артрита составила $6 \pm 4,4$ лет. Клинико-лабораторное обследование всех больных, включенных в исследование, 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 активированного частичного тромбoplastинового времени, протромбинового времени, тромбинового времени, активность системы протеина С, антитромбин III, фактор Виллебранда, ауторозеткообразования капиллярной крови, параметров микроциркуляции, рентгенографию суставов, запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях, УЗИ внутренних органов. В исследование не включали больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (почечная, печеночная, сердечная недостаточность), перенесших инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, с новообразовательным процессом, заболеваниями крови, туберкулезом легких, вирусным поражением печени. Больные, включенные в исследование, давали информированное согласие на участие в нем.

Все больные ревматоидным артритом случайным методом были разделены на 2 группы - контрольную (30 человек) и основную (100 человек). Группу сравнения составили 20 практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту, которые были обследованы для получения средних нормальных значений исследуемых показателей.

Больные контрольной группы получали только стандартную медикаментозную терапию с применением базисных противовоспалительных препаратов (метотрексат 15 мг в неделю внутрь, фолиевая кислота 5 мг неделю внутрь), нестероидных противовоспалительных препаратов (нимесулид 200 мг в сутки). Больные основной группы помимо базисного лечения получали курс внутривенной лазеротерапии.

Изучение агрегационных свойств тромбоцитов и активности фактора Виллебранда проводилось с помощью анализатора агрегации тромбоцитов «AP 2110» фирмы SOLAR. Исследование коагуляционных свойств плазмы проводилось с использованием стандартных реагентов фирмы НПО «Ренам» на коагулометре CGL 2110 фирмы «SOLAR» (Беларусь). Феномен внутрисосудистого розеткообразования изучался по методу Д.И. Бельченко (1990г.). Для исследования состояния микроциркуляторного русла использовался лазерный анализатор капиллярного кровотока - ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия).

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

Результаты исследования обрабатывали с использованием пакета программ «STATISTICA 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 системы гемостаза у больных ревматоидным артритом

Для выявления изменений в плазменном звене гемостаза нами проводился анализ динамики активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, тромбинового времени, антитромбина III, протеина С (таблица 1).

Как видно из таблицы 1, у больных ревматоидным артритом до лечения выявлены достоверные признаки гиперкоагуляции. Так, в обеих исследуемых группах до лечения нами отмечалось достоверное укорочение протромбинового времени, тромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени. Эти показатели составили в основной группе для АЧТВ $22,2 \pm 0,5$ сек ($p < 0,001$) и $21,7 \pm 1,2$ сек ($p < 0,001$) в контрольной группе; для протромбинового времени в основной группе $12,8 \pm 1,7$ сек ($p < 0,001$) и $12,6 \pm 1,1$ сек ($p < 0,001$) в контрольной группе; для тромбинового времени $11,2 \pm 0,9$ сек ($p < 0,001$) в основной группе и $11,6 \pm 0,2$ сек ($p < 0,001$) в контрольной группе.

Подтверждением имеющихся признаков гиперкоагуляции у больных ревматоидным артритом до лечения служит выявленное нами в ходе исследования снижение антикоагулянтной активности крови. У обследуемых больных как в основной, так и в контрольной группах уровень антитромбина III был достоверно ниже, чем в группе здоровых и составил $85,4 \pm 1,1\%$ ($p < 0,001$) и $89,9 \pm 1,4\%$ ($p < 0,001$) соответственно.

Кроме того, при поступлении в стационар у больных в обеих группах отмечалось достоверное ($p < 0,001$) по сравнению с нормальными показателями снижение уровня протеина С до $0,84 \pm 0,02$ в основной группе и до $0,85 \pm 0,01$ в контрольной группе.

После лечения, как видно из данных, представленных в таблице 1, в обеих группах происходит достоверное возрастание АЧТВ, которое в основной группе составило $28,8 \pm 0,6$ сек, а в контрольной группе - $24,9 \pm 1,1$ сек. Однако необходимо отметить, что в основной группе по сравнению с контрольной группой это возрастание является более выраженным и в большей степени приближается к показателю нормы ($32,6 \pm 1,9$ сек.), чем в контрольной группе.

Таблица 1

Динамика показателей плазменного звена гемостаза у больных ревматоидным артритом до и после лечения

Показатель	Норма	Основная группа		Контрольная группа		p'
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
АЧТВ,сек	$32,6 \pm 1,9$	$22,2 \pm 0,5'''$	$28,8 \pm 0,6***$	$21,7 \pm 1,2'''$	$24,9 \pm 1,1^*$	0,01
ПТВ,сек	$20,4 \pm 0,5$	$12,8 \pm 1,7'''$	$19,6 \pm 0,2***$	$12,6 \pm 1,3'''$	$14,9 \pm 0,1$	0,001
ТВ,сек	$15,7 \pm 0,8$	$11,2 \pm 0,9'''$	$15,6 \pm 0,1***$	$11,6 \pm 0,2'''$	$12,6 \pm 1,1$	0,01
АТ III,%	$100 \pm 5,1$	$85,4 \pm 1,1'''$	$101,3 \pm 0,8***$	$89,9 \pm 1,4'''$	$95,6 \pm 3,3$	0,001
Протеин С ₂ (НО)	$1,06 \pm 0,05$	$0,84 \pm 0,02'''$	$0,97 \pm 0,03**$	$0,85 \pm 0,01'''$	$0,87 \pm 0,04$	0,05

''' $p < 0,001$ по сравнению с группой здоровых

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

p' - достоверность показателей после лечения между основной и контрольной группой

В основной группе после лечения протромбиновое время достоверно возрастает до значений нормы ($20,4 \pm 0,5$ сек.). В то же время в контрольной группе этот

показатель составил всего $14,9 \pm 0,1$ сек. и достоверно не отличался от исходного уровня.

Динамика тромбинового времени после лечения также различалась в обеих группах. В основной группе после лечения отмечается возрастание тромбинового времени до $15,6 \pm 0,1$ сек ($p < 0,01$), что соответствует показателю нормы, тогда как в контрольной группе увеличение тромбинового времени практически отсутствовало и составило $12,6 \pm 1,1$ сек. против $11,6 \pm 0,2$ сек. исходно ($p < 0,05$).

В сравниваемых группах после лечения уровень антитромбина III тоже носил различный характер. В основной группе больных, получающих комбинированную терапию с включением низкоинтенсивного лазерного излучения после лечения отмечается достоверная нормализация антитромбина III, которая составила $101,3 \pm 0,8\%$ ($p < 0,001$), тогда как в контрольной группе отмечается статистически недостоверное повышение этого показателя до $95,6 \pm 3,3\%$, что ниже показателя нормы.

После лечения активность протеина С достоверно увеличилась и приблизилась к показателю нормы лишь только в основной группе, тогда как в контрольной группе динамика этого показателя нами не отмечена ($0,85 \pm 0,01$ до лечения и $0,87 \pm 0,04$ после лечения).

Таким образом, результаты данного исследования позволяют констатировать, что включение лазерной терапии в комплексную терапию ревматоидного артрита сопровождается достоверной нормализацией показателей плазменного звена гемостаза, восстановлением фибринолитической активности крови, что приводит к ликвидации признаков гиперкоагуляции у этих больных.

2. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на агрегационные свойства тромбоцитов у больных ревматоидным артритом

В структуре патогенеза ревматоидного артрита существенно значимыми выделяют активацию сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и нарушение реологических свойств крови. Одним из главных клеточных эффектов системы гемостаза является способность тромбоцитов к агрегации и адгезии как к чужеродным поверхностям, так и друг к другу. Для оценки исходного состояния агрегационной функции тромбоцитов проводилось сравнительное исследование

агрегации тромбоцитов у здоровых лиц и пациентов с ревматоидным артритом. В результате исследования выяснено, что у поступающих в стационар пациентов с ревматоидным артритом агрегационные свойства тромбоцитов патологически изменены и носят неоднородный характер. Полученные данные свидетельствуют о гиперагрегации, то есть увеличении функциональной активности тромбоцитов у большинства обследуемых. Наряду с этим, у некоторых пациентов отмечалось наличие как патологически подавленной, так и нормальной агрегационной способности тромбоцитов.

Все больные ревматоидным артритом, исходя из выраженности исходных агрегационных нарушений были разделены на три подгруппы: с избыточной агрегационной функцией (подгруппа I), с нормальной агрегационной функцией (подгруппа II), со сниженной агрегационной функцией (подгруппа III).

Как видно из таблицы 2, у пациентов первой подгруппы исходно до лечения отмечается достоверное повышение степени и скорости агрегации, при этом степень агрегации в основной группе составила $86,7 \pm 2,9\%$ ($p < 0,001$) и $78,9 \pm 3,4\%$ ($p < 0,001$) в контрольной группе.

В этой подгруппе до лечения нами также отмечено существенное и достоверное по сравнению с нормой повышение скорости агрегации как в основной группе - $47,8 \pm 4,5\%/мин$ ($p < 0,001$), так и в контрольной - $45,2 \pm 2,9\%/мин$ ($p < 0,001$).

Время агрегации в этой подгруппе до лечения также было снижено по сравнению с нормой в обеих исследуемых группах, но это снижение носило статистически недостоверный характер и составило $6,2 \pm 0,3$ мин. в основной группе и $6,1 \pm 0,4$ мин. в контрольной.

До лечения в подгруппе больных с исходной гиперагрегацией при качественном анализе агрегационных кривых отмечается отсутствие двухфазности, которая характерна для нормального хода агрегации, быстрое формирование фазы «плато», крутой подъем агрегационной кривой, значительное повышение уровня подъема.

При этом, как видно из данных, представленных в таблице 2, после лечения только в основной группе произошла достоверная нормализация всех изучаемых параметров, тогда как в контрольной группе ни один из показателей не достиг значения нормы.

Таблица 2

Динамика показателей агрегационной способности тромбоцитов у больных с исходной гиперагрегацией (подгруппа I)

Показатель	Норма	Контрольная группа		Основная группа		р´
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Степень агрегации, %	59,1±1,4	78,9±3,4 ^{'''}	74,4±2,1	86,7±2,9 ^{'''}	62,3±2,1 ^{***}	0,001
Скорость агрегации, %/мин	18,2±1,2	45,2±2,9 ^{'''}	29,9±1,5 ^{***}	47,8±4,5 ^{'''}	17,9±1,6 ^{***}	0,001
Время агрегации, мин	8,3±1,3	6,1±0,4	6,3±0,3	6,2±0,3	8,0±1,3	

- ^{'''}р<0,001 по сравнению с группой здоровых; - ^{***}р<0,001 различия до и после лечения в группах; р´- достоверность показателей после лечения между основной и контрольной группой.

Так, в основной группе степень агрегации снизилась с 86,7±2,9% до 62,3±2,1% (р<0,001), а скорость агрегации снизилась с 47,8±4,5%/мин до 17,9±1,6%/мин (р<0,001). Время агрегации повысилось с 6,2±0,3 мин до 8,0±1,3 мин, что соответствует нормальному значению.

Подгруппа II пациентов с ревматоидным артритом характеризуется отсутствием патологических сдвигов, агрегационная способность тромбоцитов не нарушена, показатели агрегации соответствуют нормальным значениям, агрегационная кривая при качественном анализе также не изменена (таблица 3).

Степень агрегации у больных II подгруппы составляет 61,4±1,3% и 60,8±1,2% в контрольной и основной группе соответственно (59,1±1,4 - в группе здоровых). Скорость агрегации, как в контрольной (15,9±1,4%/мин), так и в основной группе больных (16,1±1,2%/мин) оставалась в пределах нормальных значений. Время агрегации в обеих группах обследуемых пациентов не отличалось от времени агрегации тромбоцитов в группе здоровых лиц, и составило 8,1±0,9 мин и 8,1±1,4 мин в контрольной и основной группе соответственно.

При качественном анализе агрегатограмм наблюдается нормальная двухфазная агрегационная кривая.

Таблица 3

Динамика показателей агрегационной способности тромбоцитов у больных с исходно нормальной агрегацией (*подгруппа II*)

Показатель	Норма	Контрольная группа		Основная группа	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Степень агрегации, %	59,1±1,4	61,4±1,3	60,4±1,7	60,8±1,2	57,9±2,8
Скорость агрегации, %/мин	18,2±1,2	15,9±1,4	16,3±1,3	16,1±1,2	16,7±1,4
Время агрегации, мин	8,3±1,3	8,1±0,9	8,3±0,7	8,3±1,4	8,1±1,8

Нормальная агрегационная активность тромбоцитов свидетельствует о балансе проагрегантных и антиагрегантных регуляторных влияний у второй группы больных, нормальном ответе тромбоцитов в ответ на введение адреналина (индуктора агрегации).

После лечения в обеих группах нами не отмечено существенной динамики изучаемых показателей, которые оставались в пределах изучаемых величин.

В III подгруппе (таблица 4) больных ревматоидным артритом до лечения регистрировалась патологически подавленная агрегационная функция тромбоцитов. Все показатели функционального состояния тромбоцитов были достоверно снижены по сравнению с группой здоровых. Степень агрегации тромбоцитов до лечения была достоверно снижена по сравнению с нормой и составила 39,2±3,8% ($p<0,05$) в контрольной и 35,7±3,3% в основной группе ($p<0,05$).

Наряду с этим нами отмечалось удлинение времени агрегации (до 9,7±0,5 мин в контрольной и 9,8±0,7 мин в основной группе) и достоверное снижение скорости агрегации тромбоцитов до 8,1±0,2%/мин и 8,9±0,5 %/мин в контрольной и основной группе соответственно ($p<0,001$).

При проведении качественного анализа обращает на себя внимание то, что у больных ревматоидным артритом с пониженной агрегацией кривая монотонна, без четко обозначенных фаз обратимой и необратимой агрегации, степень подъема

резко снижена.

Таблица 4

Динамика показателей агрегационной способности тромбоцитов у больных с исходной гипоагрегацией (подгруппа III)

Показатель	Норма	Контрольная группа		Основная группа		р'
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Степень агрегации, %	59,1±1,4	39,2±3,8 ^{'''}	49,1±1,8	35,7±3,3 ^{'''}	57,9±1,1 ^{***}	0,001
Скорость агрегации, %/мин	18,2±1,2	8,1±1,2 ^{'''}	11,7±1,4	8,9±0,5 ^{'''}	16,8±1,8 ^{***}	0,05
Время агрегации, мин	8,3±1,3	9,7±0,5	8,9±1,9	9,8±0,7 ^{''''}	8,4±1,6	

- ^{'''}р<0,001 по сравнению с группой здоровых; -^{''''}р<0,05 по сравнению с группой здоровых; -^{***}р<0,001 различия до и после лечения в группах; р'-достоверность показателей после лечения между основной и контрольной группой.

После лечения нами отмечены прямо противоположные изменения агрегационной способности тромбоцитов в обеих группах. Так, в контрольной группе после лечения имелась лишь незначительная тенденция к повышению всех изучаемых параметров, которые так и не достигли нормальной величины. В то же время в основной группе после лечения все показатели агрегационной способности тромбоцитов достоверно возросли и достигли значения нормы. Кроме того, после лечения в основной группе показатели степени агрегации и скорости агрегации достоверно отличались от этих показателей в контрольной группе.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что независимо от направления исходного сдвига показателей агрегации тромбоцитов, внутривенное лазерное облучение крови нормализует функциональную активность тромбоцитов. У больных с избыточной функциональной активностью на фоне внутривенного лазерного облучения крови происходит снижение степени и скорости агрегации, тогда как при исходном подавлении агрегационной способности отмечается восстановление функциональной активности тромбоцитов в виде повышения степени, скорости агрегации, восстанавливается

нормальная структура агрегационной кривой. В то же время нам представляется важным тот факт, что внутривенное лазерное облучение крови практически не влияет на исходно нормальную активность тромбоцитов.

3. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на функцию эндотелия у больных ревматоидным артритом

Для выявления влияния внутривенного лазерного облучения на динамику фактора Виллебранда у больных ревматоидным артритом нами проведена оценка его содержания в плазме крови до и после лечения (таблица 5).

Таблица 5

Динамика показателя активности фактора Виллебранда в процессе лечения

Показатель	Норма	Основная группа		Контрольная группа		p'
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Фактор Виллебранда	105,1±8,3%	133,5±2,2"	108,8±6,8**	125,1±4,2'	122,8±1,2	0,05

"p<0,05 "p<0,01 по сравнению с группой здоровых; **p<0,01 различия до и после лечения в группах; p' - достоверность показателей после лечения между основной и контрольной группой

Как видно из таблицы 5, до лечения у пациентов как основной, так и контрольной группы активность фактора Виллебранда была достоверно повышена и составила 133,5±2,2% (p<0,01) и 125,1±4,2% (p<0,05) соответственно.

После проведенного лечения у пациентов контрольной группы активность фактора Виллебранда практически не изменилась и составила 122,8±1,2% (p>0,05), тогда как в основной группе наблюдалось достоверное снижение его активности до 108,8±6,8% (p<0,01).

Таким образом, полученные нами данные позволяют говорить, что включение лазерной терапии в комплексную терапию ревматоидного артрита сопровождается достоверной нормализацией активности фактора Виллебранда, что свидетельствует об устранении признаков эндотелиальной дисфункции у данной категории больных.

4. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на межклеточные взаимодействия у больных ревматоидным артритом

Одним из механизмов межклеточных взаимодействий является эндогенное

ауторозеткообразование капиллярной крови. При адгезии эритроцитов к лейкоцитам в процессе ауторозеткообразования происходит перестройка плазматической мембраны, генерация сигналов на эффекторные молекулы лейкоцитов и развиваются вторичные реакции: респираторный взрыв, приводящий к продукции прооксидантов (активных форм кислорода), катионных белков, продуктов деградации жирных кислот, то есть цитотоксических веществ. Активация лейкоцитов сопровождается слиянием их мембран с мембранами эритроцитов, а в дальнейшем к лизису мембраны эритроцита и выходу лизосомальных ферментов. Наличие розеток с экзоцитарным лизисом возникает как в следствии тяжести патологического процесса, так и в следствии токсического действия препаратов.

В этой связи нам представлялось целесообразным изучить не только наличие феномена эндогенного ауторозеткообразования у больных ревматоидным артритом, но и оценить влияние внутривенного лазерного облучения крови на механизмы эндогенного ауторозеткообразования у этих больных. Полученные данные представлены в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, у пациентов как основной, так и контрольной группы до лечения отмечается достоверное повышение общего ауторозеткообразования, которое составило $15,1 \pm 0,4$ клеток в основной и $13,2 \pm 1,8$ клеток в контрольной группе.

Повышение розеткообразования периферической крови у больных ревматоидным артритом, по нашему мнению, свидетельствует об активации форменных элементов крови в результате протекающего в организме аутоиммунного воспаления, что в целом характеризует тяжесть патологического процесса.

При исследовании микроскопической характеристики клеток большую часть составили нейтрофильные ауторозетки ($11,1 \pm 0,3$ клеток в основной и $10,9 \pm 0,9$ клеток в контрольной группе).

Обращает на себя внимание наличие у больных ревматоидным артритом розеток с экзоцитарным лизисом, составляющих $4,2 \pm 0,2$ клеток в основной группе и $5,7 \pm 0,6$ клеток - в контрольной.

После лечения, как видно из данных таблицы 6, в основной группе общее число ауторозеток осталось практически неизменным - $15,9 \pm 0,1$ клеток, тогда как в

контрольной группе имелось достоверное их повышение до $18,1 \pm 0,5$ клеток ($p < 0,01$).

Одновременно с этим следует отметить, что у пациентов основной группы после лечения наблюдается достоверное уменьшение содержания розеток с экзоцитарным лизисом до $0,3 \pm 0,1$ клеток ($p < 0,001$), в контрольной же группе наблюдается хоть и статистически недостоверное, но их увеличение до $6,1 \pm 0,9$ клеток.

Таблица 6

Динамика феномена ауторозеткообразования в процессе лечения

Показатель	Основная группа		Контрольная группа		p'
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Общее число ауторозеток	$15,1 \pm 0,4$	$15,9 \pm 0,1$	$13,2 \pm 1,8$	$18,1 \pm 0,5^{**}$	0,001
Нейтрофильные ауторозетки	$11,1 \pm 0,3$	$11,8 \pm 0,4$	$10,9 \pm 0,9$	$10,3 \pm 0,8$	
Розетки с экзоцитарным лизисом	$4,2 \pm 0,2$	$0,3 \pm 0,1^{***}$	$5,7 \pm 0,6$	$6,1 \pm 0,9$	0,001

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

p' - достоверность показателей после лечения между основной и контрольной группой

Таким образом, на основании полученных данных можно утверждать, что при ревматоидном артрите увеличиваются адгезивные свойства форменных элементов крови, что сопровождается нарастанием лейкоцитарно-эритроцитарных агрегатов в сосудистом русле и ухудшением циркуляции крови, а включение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексную терапию ревматоидного артрита сопровождается уменьшением как общего числа ауторозеток, так и уменьшением количества розеток с экзоцитарным лизисом, что свидетельствует о снижении активности форменных элементов крови и межклеточных взаимодействий, а, следовательно, улучшаются реологические и агрегационные свойства крови.

5. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на микроциркуляторное русло у больных ревматоидным артритом

При проведении лазерной доплеровской флоуметрии у исследуемых пациентов выявлены следующие типы микроциркуляции: застойно - стазический у 95 (73%), спастический у 55 (42,3), нормоциркуляторный у 10 (7,6%) (таблица 7).

Как видно из таблицы 7, до лечения среди больных основной и контрольной групп преобладал застойно - стазический тип микроциркуляции, который составил 59% - в основной группе и 13,8% - в группе контроля. Спастический тип микроциркуляции также встречался довольно часто у пациентов обеих групп (6,9% - контрольная, 35% - основная группа). У 3 (2,3%) пациентов контрольной группы и у 7 (5,4%) - основной группы, зафиксирован нормоциркуляторный тип гемодинамики.

Таблица 7

Гемодинамические типы микроциркуляции у больных ревматоидным артритом до лечения

Гемодинамические типы	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Застойно-стазический	77 (59%)	31 (23,8%)	18 (13,8%)	14 (10,7%)
Спастический	46 (35%)	22 (16,9%)	9 (6,9%)	10 (7,7%)
Нормоциркуляторный	7 (5,4%)	47 (36,2%)	3 (2,3%)	6 (4,6%)

После лечения в обеих группах сохраняется гетерогенность типов микроциркуляции, но при этом происходит их перераспределение, выраженное в различной степени в основной и в контрольной группах.

Так, в основной группе после лечения достоверно увеличивается количество больных с нормоциркуляторным типом с 7 (5,4%) до 47 (36,2%) человек, тогда как в контрольной группе нормоциркуляторный тип отмечается всего лишь у 6 (4,6%) человек.

Нормализация гемодинамики на микроциркуляторном уровне в основной группе произошла за счет уменьшения числа больных с застойно-стазическим типом с 77 (59%) до 31 (23,8%), и снижения количества больных со спастическим типом с 46

(35%) до 22 (16,9%), в то время как в контрольной группе нами отмечено лишь незначительное уменьшение числа больных с застойно-стазическим типом микроциркуляции с 18 (13,8%) до 14 (10,7%) человек при увеличении больных со спастическим типом до 10 человек (7,7%).

Таким образом, исходя из полученных данных, можно утверждать, что включение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексную терапию больных ревматоидным артритом приводит к достоверному улучшению состояния микроциркуляции независимо от исходного типа нарушений гемодинамики и является патогенетически обоснованным.

ВЫВОДЫ:

1. Использование внутривенного лазерного облучения крови в комплексной терапии ревматоидного артрита способствует нормализации показателей системы гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, протеин С, антитромбин III, фактор Виллебранда).
2. Применение низкоинтенсивного лазерного облучения в комплексной терапии ревматоидного артрита сопровождается достоверной нормализацией агрегационных свойств тромбоцитов, не зависимо от исходных нарушений.
3. Внутривенное лазерное облучение крови оказывает нормализующий эффект на межклеточные взаимоотношения при ревматоидном артрите.
4. Комплексная терапия с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения сопровождается увеличением частоты нормального гемодинамического типа микроциркуляции за счет уменьшения спастических и застойно-стазических явлений в микроциркуляторном русле.
5. Включение внутривенного лазерного облучения в комплексную терапию ревматоидного артрита является патогенетически обоснованным, так как оказывает корригирующее действие на сосудисто-тромбоцитарное, коагуляционное звенья гемостаза, межклеточные взаимодействия и на систему микроциркуляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. С целью коррекции обнаруженных у больных ревматоидным артритом нарушений в системе гемостаза, агрегационной способности форменных элементов, межклеточных взаимодействий, микроциркуляторных расстройств рекомендуется использовать низкоинтенсивное лазерное излучение, а именно метод внутривенного лазерного облучения крови.

2. Эффективность лечения ревматоидного артрита рекомендовано усиливать, используя внутривенное лазерное облучение 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) Кулова, Л.А. Влияние внутривенно лазерной терапии на функцию эндотелия и состояние микроциркуляции у больных ревматоидным артритом / Л.А. Кулова, Н.М. Бурдули // **Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.** - 2014. - № 3. - С. 9-12.
- 2) Кулова, Л.А. Эффективность влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на межклеточные взаимодействия, функцию эндотелия и систему гемостаза у больных ревматоидным артритом / Л.А. Кулова, Н.М. Бурдули // **Лазерная медицина.** – 2014. - Т.18(2). - С. 5-8.
- 3) Кулова, Л.А. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на функциональную способность тромбоцитов и ауторозеткообразование капиллярной крови при ревматоидном артрите / Л.А. Кулова, Н.М. Бурдули, С.К. Гутнова // **Современные проблемы науки и образования.** - 2014. - № 6 (электронный журнал <http://www.science-education.ru/120-16370>).
- 4) Кулова, Л.А. Влияние внутривенной лазерной терапии на систему гемостаза у больных ревматоидным артритом / Л.А. Кулова, Н.М. Бурдули // **Актуальные**

проблемы медицины. Материалы 11-й юбилейной научной сессии, посвященной 75-летию СОГМА. - 2014. - С. 136-142.

- 5) Бурдули, Н.М. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на агрегационную способность тромбоцитов и функцию эндотелия при ревматоидном артрите / Н.М. Бурдули, Л.А. Кулова // Материалы II-го съезда терапевтов Северо-Кавказского округа. - Ставрополь. - 2014. - С.47-48.
- 6) Кулова, Л.А. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на систему гемостаза у больных ревматоидным артритом / Л.А. Кулова, Н.М. Бурдули // Материалы XIII научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием. Владикавказ. - 2014. - С. 187-190.
- 7) 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.
- 8) Патент № 2537889 «Способ лечения больных ревматоидным артритом». Зарегистрирован 13 ноября 2014 г. Авторы: Бурдули Николай Михайлович, Кулова Лаура Александровна, Бурдули Нина Николаевна.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

DAS28 - disease activity score

БПВП - базисные противовоспалительные препараты

ВЛОК - внутривенное лазерное облучение крови

ЗСГТМ - застойно - стазический гемодинамический тип микроциркуляции

НИЛИ - низкоинтенсивное лазерное излучение

РА - ревматоидный артрит

СГТМ - спастический гемодинамический тип микроциркуляции

УФОК - ультрафиолетовое облучение крови

Информационно-технический отдел
ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава России
Подписано в печать 29.12.2014 Тираж 100 экз.
Формат издания 60X90 усл.печ.л.1,0
Заказ № 174