

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Северо-Осетинская государственная медицинская академия” Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Бурдули Нина Николаевна

Влияние внутривенного лазерного облучения крови на показатели цитокинов, уровня лептина, гликозаминогликанов у больных ревматоидным артритом

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
профессор Цогоев А.С.

Владикавказ - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ.

| | |
|--|-----------|
| Список сокращений..... | 4 |
| Введение..... | 5 |
| Глава I. Роль цитокинов, лептина, гликозаминогликанов в развитии ревматоидного артрита (обзор литературы)..... | 11 |
| 1.1. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита..... | 11 |
| 1.2. Современное представление о роли и значении лептина в развитии ревматоидного артрита..... | 21 |
| 1.3. Роль гликозаминогликанов в развитии ревматоидного артрита..... | 24 |
| 1.4. Значение внутривенной лазерной терапии в лечении ревматоидного артрита..... | 30 |
| Глава II. Материалы и методы исследования..... | 37 |
| 2.1. Общая характеристика больных..... | 37 |
| 2.2. Методы исследования..... | 42 |
| 2.3. Методика проведения лазерной терапии..... | 44 |
| 2.4. Статистическая обработка результатов..... | 45 |
| Глава III. Результаты собственных исследований и их обсуждение..... | 46 |
| 3.1. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику показателей цитокинов у больных ревматоидным артритом..... | 46 |
| 3.1.1. Динамика содержания интерлейкина - 1 β в плазме крови у больных ревматоидным артритом под влиянием внутривенного лазерного облучения крови..... | 46 |
| 3.1.2. Динамика содержания интерлейкина – 6 в плазме крови у больных ревматоидным артритом внутривенного лазерного облучения крови..... | 50 |
| 3.1.3. Динамика содержания фактора некроза опухоли – α в плазме больных ревматоидным артритом под влиянием внутривенного лазерного облучения..... | 54 |
| 3.1.4. Динамика содержания интерлейкина – 4 в плазме больных ревматоидным артритом под влиянием внутривенного лазерного облучения..... | 58 |

| | |
|--|-----------|
| 3.2. Влияние внутривенного лазерного излучения на динамику уровня лептина в плазме крови больных ревматоидным артритом..... | 61 |
| 3.3. Влияние внутривенного лазерного излучения на уровень гликозаминогликанов в сыворотке крови больных ревматоидным артритом..... | 65 |
| 3.4. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику DAS28 до и после лечения..... | 69 |
| 3.5. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на показатели оценки здоровья HAQ до и после лечения..... | 71 |
| Глава IV. Клиническая эффективность лазерной терапии в комплексном лечении больных ревматоидным артритом..... | 73 |
| Заключение..... | 82 |
| Выводы..... | 92 |
| Практические рекомендации..... | 93 |
| Список литературы..... | 94 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ACR – Американская коллегия ревматологов
- DAS28 – disease activity score
- HAG – Health Assesment Questionnaire
- АЦЦП – антитела к циклическому цитрулиновому пептиду
- БПВП – базисные противовоспалительные препараты
- ВАШ – визуально аналоговая шкала
- ВЛОК – внутривенное лазерное облучение крови
- ГАГ – гликозаминогликаны
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ – интерлейкин
- ИФ – интерферон
- ИФР - инсулиноподобный фактор роста
- КЖ – качество жизни
- КСФ – колониестимулирующие факторы
- НИЛИ – низкоинтенсивное лазерное излучение
- РА – ревматоидный артрит
- РФ – ревматоидный фактор
- СРБ – С - реактивный белок
- ТФР- трансформирующий фактор роста
- УФ – ультрафиолет
- УФОК – ультрафиолетовое облучение крови
- ФНО – α – фактор некроза опухоли альфа
- ФРСЭ-фактор роста сосудистого эндотелия
- ФРТ - тромбоцитарный фактор роста
- ФФР - фибробластический фактор роста
- ХС – хондроитинсульфат
- ЭФР - эпидермальный фактор роста

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

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% [50]. На земном шаре ревматоидным артритом страдают около 20 млн. человек. Ревматические болезни были объявлены ВОЗ как приоритетная патология в первом десятилетии XXI века.

Социальная значимость РА определяется не только его большой распространенностью, но и хроническим, неуклонно прогрессирующим течением, которое сопровождается высоким уровнем инвалидизации, особенно лиц трудоспособного возраста, а также большими финансово-экономическими затратами [56, 77]. 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 [32].

Продолжительность жизни больных РА на 10-15 лет ниже популяционной, а пятилетняя выживаемость сравнима с таковой при ИБС с поражением трех коронарных артерий [49].

Женщины страдают этим заболеванием в 2-3 раза чаще мужчин [42, 53, 54, 68]. У 80% РА возникает в возрасте 30-35 лет, но у женщин 60-64 лет РА возникает в 6 раз и более часто, чем у 18-29 летних женщин. Существует мнение - чем позже начинается РА, тем хуже прогноз.

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 [51].

В последнее время все больше обсуждается роль лептина в развитии и течении ревматоидного артрита. Полагают, что лептин может выступать в качестве провоспалительного медиатора при ревматоидном артрите [165]. Лептин – активный модулятор иммунной системы. Он активирует фагоцитарную функцию, инициирует синтез эйкозаноидов и провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами, повышает продукцию интерферона периферическими Т-клетками.

Как провоспалительный медиатор, лептин, через систему STAT-3 (signal transducer and activator of transcription 3 - является одним из белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и факторов роста), стимулирует нуклеарный фактор каппа (NF- κ), продукцию разнообразных провоспалительных цитокинов как моноцитами и макрофагами, так и самими хондроцитами, в результате чего в хрящевой ткани активируются металлопротеиназы и наблюдается апоптоз хондроцитов [106, 107 146, 166].

Лептин оказывает мощное действие на ткани и клетки, участвующих в развитии ревматических заболеваний, в том числе на хрящ, синовиальную оболочку, костную ткань и различные иммунные клетки [108].

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 матриксе хряща гликозаминогликаны всегда соединены с белком и входят в состав протеогликанов. 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 [38, 65, 69, 71, 74].

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 и перспективного метода лечения ревматоидного артрита, такого как генно-инженерная терапия, а также комбинированная терапия с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), конечно же приводит к существенному лечебному эффекту, прежде всего за счет того, что 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. В этой связи, одной из актуальных проблем современной ревматологии было и остается совершенствование методов лечения ревматоидного артрита (РА). 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 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 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 исследования

Впервые проведено комплексное изучение состояния цитокиновой системы, уровня содержания лептина и гликозаминогликанов под влиянием внутривенного лазерного облучения крови 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.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты комплексного лечения больных ревматоидным артритом с применением внутривенного лазерного облучения крови внедрены в работу ревматологического отделения КБ СОГМА г. Владикавказа.

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.

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.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита

В возникновении и в развитии ревматоидного артрита принимают участие самые разнообразные факторы. Некоторые из них изучены недостаточно, однако основные механизмы его патогенеза изучены достаточноглубоко, при этом в развитии ревматоидного артрита ведущая роль иммунных расстройств не вызывает сомнений [55, 80, 117, 146, 156]. Согласно современным представлениям в основе патогенеза РА лежат 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 [51].

История изучения цитокинов началась в 40-е гг. XX века. В 1979 г. для их обозначения и систематизации был предложен термин «интерлейкины», то есть медиаторы, осуществляющие связь между лейкоцитами. Однако очень скоро выяснилось, что биологические эффекты цитокинов распространяются далеко за пределы иммунной системы, и поэтому более приемлемым стал ранее предложенный термин «цитокины», сохранившийся и по сей день [92].

Цитокины представляют собой группу гликолизированных полипептидов средней молекулярной массы, которые продуцируются различными типами клеток и являющиеся медиаторами межклеточных взаимодействий при иммунном ответе, гемопоэзе, воспалении, пролиферации а также межсистемных взаимодействий. Реагируя со специфическими для них рецепторами на поверхности клетки, они приводят к развитию типичного для каждого цитокина биологического эффекта. Число таких рецепторов у клеток колеблется от нескольких десятков до нескольких десятков тысяч. Количество рецепторов в клетке при ее активации может в течение 1 – 2-х часов значительно увеличиться. В настоящее время рецепторные белки к цитокинам могут быть разделены на четыре группы: 1) семейство рецепторов

к гемопозитинам/интерферонам; 2) семейство рецепторных киназ; 3) семейство рецепторов к ФНО и ростовому фактору нервных клеток; 4) семейство рецепторов на основе ассоциации с G белком на мембране [30, 33]. Работы последних лет показали, что цитокины участвуют в формировании и регуляции защитных реакций организма. Они вовлечены фактически в каждое звено иммунитета, включая дифференцировку предшественников клеток иммунной системы, представление антигена, клеточную активацию и пролиферацию, экспрессию молекул адгезии и острофазового ответа, регулируют пролиферацию и апоптоз клеток, обмен липидов, белков, могут стимулировать, либо ингибировать указанные процессы, вызывать каскад цепных реакций [28, 71].

В настоящее время выделяют следующие группы цитокинов:

1) интерлейкины (ИЛ-1 – ИЛ-18) – секреторные регуляторные белки иммунной системы, обеспечивающие медиаторные взаимодействия в иммунной системе и связь ее с другими системами организма;

2) интерфероны – противовирусные агенты с выраженным иммунорегуляторным действием (ИФ- α , ИФ- β , ИФ- γ);

3) факторы некроза опухоли – цитокины с цитотоксическим и регуляторным действиями (ФНО- α и ФНО- β);

4) колониестимулирующие факторы (КСФ) – стимуляторы роста и дифференцировки гемопозитических клеток (ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ);

5) хемокины – хемоаттрактанты для лейкоцитов;

6) факторы роста – регуляторы роста, дифференцировки и функциональной активности клеток различной тканевой принадлежности (фактор роста фибробластов, фактор роста эндотелиальных клеток, трансформирующий фактор роста).

Цитокины различаются по строению, происхождению, продолжительности жизни, биологической активности. Вместе с тем цитокины обладают общими свойствами, которые характерны для данного класса биорегуляторных молекул. Одним из общих свойств, присущих всем

цитокинам, является избыточность действия, что проявляется в том, что каждый тип клеток иммунной системы способен продуцировать несколько цитокинов и каждая разновидность цитокинов может секретироваться разными клетками.

Всем цитокинам присуща также плейотропность, то есть их эффекты бывают множественными и различными для разных типов клеток. Различные цитокины нередко оказывают одинаковое действие. По основной направленности действия цитокины делят на провоспалительные (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, ФНО- α), противовоспалительные (IL-4, IL-10, IL-11) [81, 148].

Основными клетками-продуцентами цитокинов являются Т - хелперы и макрофаги. Th1 - осуществляют хелперную функцию в формировании клеточного иммунитета, а Th2 - гуморального.

Основной клеткой, распознающей чужеродные вещества и первой реагирующей с поступающим в организм (в том числе в сустав) антигеном, является моноцит или его тканевая форма - макрофаг. Он поглощает антиген, расщепляет его до активных пептидов, выводит их на свою клеточную поверхность (где они комплексируются с антигенами гистосовместимости HLA I или II классов) и затем "представляет" главной клетке, ответственной за клеточный иммунитет - CD4+ Т-лимфоциту. В процессе взаимодействия и взаимного активирования эти клетки продуцируют цитокины, являющиеся кардинальными медиаторами иммунных и воспалительных реакций. Так, макрофаги вырабатывают ФНО- α и ИЛ-1, а CD4+ Т-лимфоциты (подтип Th1) - ИФ- γ и ИЛ-2.

Цитокины в первую очередь регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия. Защита на местном уровне развивается путем формирования типичной воспалительной реакции с ее классическими проявлениями: развитием отека, покраснением, появлением болевого синдрома и нарушением функции. Воспаление развивается в ответ на

повреждение и проникновение в ткани патогенов при участии провоспалительных цитокинов, к которым относятся IL-1, ФНО- α , IL-6, хемокины и некоторые другие цитокины. Перечисленные цитокины синтезируются в очаге воспаления главным образом макрофагальными клетками, активированными компонентами клеточной стенки патогенов, а также в ответ на повреждение тканей. Они вызывают активацию эндотелия, приводящую к увеличению проницаемости, повышению экспрессии адгезионных молекул и усилению прокоагулянтной активности [139]. Одновременно провоспалительные цитокины активируют метаболизм соединительной ткани, стимулируют пролиферацию фибробластов и клеток эпителия, что чрезвычайно важно для заживления повреждения и восстановления целостности ткани. Таким образом, на местном уровне цитокины ответственны за все последовательные этапы развития адекватного ответа на внедрение патогена, обеспечение его локализации и удаления, а затем восстановления поврежденной структуры тканей, где бы ни развивалась воспалительная реакция.

В случае несостоятельности местных защитных реакций воспалительная реакция развивается, возрастает синтез цитокинов, они попадают в циркуляцию, и их действие проявляется на системном уровне. Начинается следующий этап воспаления - системная воспалительная реакция или острофазовый ответ на уровне организма. В этом случае провоспалительные цитокины оказывают влияние практически на все органы и системы организма, участвующие в регуляции гомеостаза. Их действие на клетки осуществляется следующими путями: аутокринно – на клетку, синтезирующую и секретирующую данный цитокин; паракринно – на клетки, расположенные вблизи клетки-продуцента, например, в очаге воспаления или в лимфоидном органе; эндокринно – дистанционно на клетки любых органов и тканей после попадания цитокина в циркуляцию.

Таким образом, для цитокинов характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на

образование или проявление активности ряда других (каскадность действия). Продукция определенных цитокинов и их концентрация в крови, тканях определяет полиморфизм аутоиммунных воспалительных заболеваний, в том числе и при ревматоидном артрите.

Установлено, что при ревматоидном артрите в тканях суставов продуцируется избыточное количество цитокинов макрофагального происхождения (альфа-фактор некроза опухолей (ФНО - α), интерлейкин (ИЛ - 1, ИЛ - 6) при минимальной выработке Т-клеточных цитокинов (ИЛ - 2, ИЛ-3, ИЛ-4, гамма-интерферон), что сопровождается возникновением дисбаланса в цитокиновой сети с преобладанием секреции провоспалительных цитокинов [98]. Согласно современным представлениям, именно цитотоксическими эффектами провоспалительных цитокинов, и прежде всего ФНО- α , обусловлены основные проявления заболевания, в том числе хронический синовит, деструктивные поражения хряща и кости [84].

В настоящее время большинство исследователей рассматривают цитокиновое взаимодействие при ревматических воспалительных заболеваниях как пирамиду, на вершине которой находится фактор некроза опухоли - α (ФНО - α), опосредующий основные проявления патологического процесса.

ФНО - α занимает особое место среди цитокинов и представляет собой полипептид с молекулярной массой около 17 kDa, обладающий многочисленными иммуномодулирующими и провоспалительными свойствами, подавляющее большинство которых может иметь фундаментальное значение в патогенезе ревматоидного артрита [28, 52, 97, 102, 117, 137, 142]. ФНО - α является продуктом моноцитов/макрофагов, эндотелиальных, тучных и миелоидных клеток, в особых случаях – активированных Т-лимфоцитов. Противоопухолевое действие, связанное с геморрагическим некрозом и давшее ему название, не ограничивает спектр действий данного фактора. Фактор некроза опухоли активирует лейкоциты, участвующие в воспалительной реакции: нейтрофилы, эозинофилы,

мононуклеарные фагоциты. ФНО - α активно синтезируется клетками синовиальной оболочки [87]. При этом основным источником цитокинов в синовиальной мембране являются клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Примечательно, что ФНО- α вырабатывается так называемыми «палисадными» клетками, локализованными в избыточном количестве между паннусом и суставным хрящом, то есть в той зоне, с которой начинается деструкция хрящевой и костной ткани [91].

ФНО- α запускает механизм активации факторов транскрипции (NF- κ B, AP-1, JNK и др.), которые в свою очередь регулируют активность генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8) и других медиаторов воспаления, и индуцируют запрограммированную гибель клеток (апоптоз). В результате высвобождения ФНО- α повышается проницаемость капилляров, повреждаются эндотелий сосудов, активируется система свертывания крови и возникает внутрисосудистый тромбоз [85, 168].

ФНО- α , воздействуя на мононуклеарные фагоциты, индуцирует продукцию ИЛ-1 и ИЛ-6, обладающих выраженным провоспалительным действием. Показано, что содержание ИЛ-6 в сыворотке крови тесно коррелирует с клиническими и лабораторными параметрами воспалительного процесса [144]. Доказано, что ФНО - α стимулирует макрофаги к высвобождению металлопротеиназ, стимулирует резидентные клетки суставной поверхности и приводит к разрушению внеклеточного матрикса [90].

ИЛ-1 (молекулярная масса 17,3-17,5 кД) - является центральным «провокатором» всей системы цитокинов [46]. ИЛ-1 вырабатывается в основном активированными макрофагами, а также нормальными и трансформированными лимфоцитами, нейтрофилами, клетками Лангерганса. Основными клеточными мишенями ИЛ-1 являются Т- и В-лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы и другие клетки, имеющие на своей поверхности рецепторы к этому цитокину. ИЛ-1 имеет широкий спектр локальных и системных эффектов. К ним относятся активация Т- и В-лимфоцитов, индукция синтеза белков острофазового ответа, выраженное пирогенное

действие, увеличение экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках. Эндотелиальные клетки под воздействием ИЛ-1 секретируют полипептиды, подобные тромбоцитарному фактору роста. Эти полипептиды могут стимулировать клеточную пролиферацию и вызывать высвобождение сосудистых медиаторов воспаления, что может привести к диссеминированной коагуляции [10]. Вместе с тем ИЛ-1 - это прежде всего высоковоспалительный и гипертермический цитокин.

У человека повышенное содержание ИЛ-1 наблюдается при различных вирусных, бактериальных, грибковых и паразитарных заболеваниях, гепатите, лейкемии, бронхиальной астме и ряде других состояний [16, 17]. Установлена корреляция между уровнем циркулирующего ИЛ-1 и степенью тяжести ревматической атаки, величиной термического ожога, а также смертностью от септического шока.

ИЛ-1 принимает активное участие в регуляции гипоталамус – кора надпочечники. В настоящее время реакции острой воспалительной стадии связывают с повышением уровня ИЛ-1, который стимулирует экспрессию генов релизинг-факторов, что сопровождается избыточным выделением кортикотропин-релизинг-фактора, адrenокортикотропного гормона [159].

ИЛ-1 способен активировать продукцию ИЛ-8, ИЛ-6, колониестимулирующих факторов, а также ФНО- α - собственного мощного синергиста, что приводит к повышению пролиферации различных видов иммунокомпетентных клеток и секреции самых разнообразных биологически активных соединений [26]. ИЛ-1 стимулирует также продукцию простагландинов и коллагеноз фибробластов [12].

Синовиальные клетки, стимулированные указанным цитокином, продуцируют простагландины, коллагеназу, а хондроциты - металлопротеиназу, что способствует резорбции костной ткани [132]. Показано существенное самостоятельное значение ИЛ-1 не только для развития ревматоидного синовита, но и особенно для возникновения суставной деструкции, во многом определяющей исходы ревматоидного

артрита [66]. В ряде работ показано, что разрушение кости и суставного хряща зависят в большей степени от действия ИЛ-1, чем от влияния ФНО- α [93, 95, 101].

Интерлейкин 6 (IL -6) –это мономер с молекулярной массой 19-34 kDa. Синтезируется мононуклеарными фагоцитами, фибробластами, лимфоцитами, гепатоцитами, эндотелиальными, мезангиальными и другимиклетками [125]. Индукторами выработки ИЛ-6 являются ИЛ - 1, ФНО - α , интерфероны, колониестимулирующие факторы, бактериальные продукты, митогены. Считается, что ИЛ - 6 является таким же мощным провоспалительным цитокином, как и ИЛ - 1 и ФНО, но продуцируется несколько позже последних, ингибируя их образование и, как полагают, завершает развитие воспалительной реакции [28]. ИЛ – 6 индуцирует синтез белков острой фазы, является фактором дифференцировки В-клеток и способствует созреванию В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки, стимулирует образование ревматоидного фактора и гипергаммаглобулинемию, принимает участие в развитии околоуставного остеопороза [169].

Развитие заболевания не ограничивается активностью провоспалительных цитокинов. Реализация аутоиммунного воспаления связана с продукцией противодействующих их влиянию и воздействию противовоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина – 4 (IL-4). Этот цитокин с молекулярной массой 15-20 kDa продуцируется Т-клетками (Th2) и является фактором дифференцировки для Т- и В-лимфоцитов. IL-4 ограничивает синтез макрофагами провоспалительных IL-1 β , ФНО- α , образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота. Интерлейкин-4 (IL-4) подавляет высвобождение фактора некроза опухоли - α с мембран синовиоцитов [63]. Кроме того, IL-4 служит кофактором пролиферации покоящихся В-лимфоцитов, а также индуцирует в этих клетках синтез IgE и IgG. Увеличение синтеза IgE в ответ на стимуляцию IL-4 приводит к усилению IgE-стимулированного синтеза цитокинов тучными клетками,

способными вырабатывать IL-4. Продукция ИЛ-4 при ревматоидном артрите может быть снижена [48].

При РА основным местом синтеза как провоспалительных, так и некоторых противовоспалительных цитокинов является синовиальная ткань, одновременно их концентрация возрастает и в синовиальной жидкости. Главными их продуцентами являются макрофаги, фибробласты и Т-клетки [105, 120, 128].

Патогенетическая роль различных цитокинов при ревматоидном артрите представлена Р. Lipsky в следующем виде (таблица 1).

Таблица 1

Патогенетическая роль различных цитокинов при ревматоидном артрите

| Проявления ревматоидного артрита | Участвующие цитокины |
|--|---|
| I. Воспаление синовиальной ткани | |
| 1) Повышенная прилипаемость клеток к эндотелию посткапиллярных венул | ИЛ-1, ФНО- α , ИФ- γ ИЛ-8 |
| 2) Хемотаксис Т-клеток | ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-2, |
| 3) Активация и пролиферация Т-клеток | ИЛ-1, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-2, |
| 4) Дифференциация В-клеток и продукция антител | ИФ- γ |
| 5) Увеличение экспрессии антигенов HLA на поверхности клеток | ИФ- γ , ФНО- α , ГМ-КСФ |
| 6) Активация макрофагов | ИФ- γ , ГМ-КСФ, М-КСФ, ИЛ-2 |
| II. Воспалительные изменения синовиальной жидкости | |
| 1) Повышение проницаемости посткапиллярных венул | ИЛ-1, ФНО- α , ИФ- γ ФНО- α , ИЛ-8 ФНО- α , ГМ-КСФ |
| 2) Хемотаксис нейтрофилов | ИЛ-8 |
| 3) Активация нейтрофилов | ИЛ-8 |
| III. Синовиальная пролиферация и образование паннуса | |

| | | |
|-----------------------------|--|--|
| 1) | Пролиферация фибробластов | ФРТ, ИЛ-1, ИФР, ФФР, ТФР, |
| 2) | Новообразование сосудов | ЭФР, ФНО- α , ФФР, ТФР, ФРСЭ |
| IV. Поражение хряща и кости | | |
| 1) | Активация хондроцитов | ИЛ-1, ФНО- α |
| 2) | Активация фибробластов | ИЛ-1, ФНО- α |
| 3) | Активация остеокластов | ИЛ-1, ФНО- α |
| V. Системные проявления | | |
| 1) | Повышение температуры, похудание, слабость, утомляемость | ФНО- α , ИЛ-1 |
| 2) | Наращение острофазовых реактантов (С-реактивного белка и др.) | ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 |

Таким образом, при ревматоидном артрите цитокины играют важную и активную роль в возникновении и развитии воспалительных изменений в синовиальной ткани, синовиальной жидкости, синовиальной пролиферации, поражении хряща и кости, а также в системных проявлениях ревматоидного артрита. Убедительные данные, свидетельствующие о патогенетической роли цитокинов при ревматоидном артрите, требуют дальнейших исследований с целью выработки новых подходов к лечению данного заболевания. С учетом того, что медикаментозная терапия ревматоидного артрита не всегда эффективна, сопровождается большим количеством нежелательных побочных эффектов, а также экономически затратна, перспектива лечения больных ревматоидным артритом немедикаментозными средствами представляется весьма актуальной. В этой связи особенно интересным представляется возможность коррекции дисбаланса в цитокиновой системе с помощью внутривенного лазерного облучения крови, обладающего отчетливым иммуномодулирующим, противовоспалительным, репаративным действием [20, 44]. В то же время влияние низкоинтенсивного лазерного

облучения на динамику про- и противовоспалительных цитокинов у больных ревматоидным артритом остается неизученным.

1.2. Современное представление о роли и значении лептина в развитии ревматоидного артрита

Лептин (от греч. leptos - худой) является гормоном, который секретируется адипоцитами - жировыми клетками, и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме. Как оказалось, адипоцитокины — гормональноподобные и метаболически активные дериваты жировой ткани, участвуют в регуляции жизнедеятельности различных клеточно-тканевых комплексов мезенхимального происхождения, в том числе хрящевой и костной ткани. Именно адипоцитокины отвечают за связь между изменениями в формировании жировой ткани и физиологическими и патофизиологическими процессами в тканях опорно-двигательного аппарата. Основную роль гормона - реализатора связи между жировой тканью и тканями скелета отводят лептину.

Лептин состоит из 167 аминокислот, молекулярная масса 16 кДа. Этот пептид входит в группу белков, в которую также входят гормоны роста, пролактин, а также цитокины [3, 61, 122]. К настоящему времени идентифицированы рецепторы лептина. Они являются членами суперсемейства рецепторов цитокинов 1-го класса и расположены как в центральной нервной системе, так и на периферии [86].

Адипоциты выделяют лептин в кровь прямо пропорционально массе жировой ткани и состоянию питания. При голодании и уменьшении массы тела уровень лептина в крови снижается (этот спад обычно сочетается с адаптивными физиологическими реакциями на голодание в виде увеличения аппетита и снижения расходования энергии), а в период избыточного потребления пищи, напротив, повышается. Образование лептина

увеличивается под влиянием инсулина, глюкокортикостероидов, ФНО - α , эстрогенов, а снижается посредством β -адренергической активности, андрогенов, свободных жирных кислот, гормона роста, грелина [140]. Полагают, что симпатическая нервная система является ключевым ингибитором высвобождения лептина. Катехоламины непосредственно ингибируют синтез лептина [99, 163]. Полный диапазон влияний, связанный с активацией лептина, изучен пока недостаточно.

Кроме нервной системы, лептин действует на поджелудочную железу, почки, иммунную систему, оказывает влияние на ангиогенез, рост опухолей, гематопоез, стимулирует рост костей и их плотность [167]. Установлена способность лептина стимулировать клеточный иммунный ответ с увеличением продукции провоспалительных цитокинов [135].

Лептин обладает мощным сосудистым воздействием и участвует в регуляции симпатического тонуса и артериального давления. Периферическое воздействие лептина на сосудистый тонус реализуется через некоторые вазоактивные медиаторы, а именно оксид азота и эндотелин-1 [124]. Лептин – активный модулятор иммунной системы. Он активизирует фагоцитарную функцию, инициирует синтез эйкозаноидов и провоспалительных цитокинов моноцитами и макрофагами, повышает продукцию интерферона периферическими Т-клетками.

Лептин может оказывать стимулирующий эффект на пролиферацию хондроцитов и образование этими клетками внеклеточного матрикса коллагена и протеогликанов [140]. Кроме того, доказано активирующее влияние лептина на остеобласты, синтез ими коллагена и минерализацию костной ткани [110].

В патологических процессах в костно-хрящевых образованиях участвует не только лептин, поступающий из кровеносного русла путем диффузии через синовиальные оболочки и экстрацеллюлярный матрикс. Показано, что хондроциты и остеобласты сами способны синтезировать как лептин, так и его рецепторы, что особенно ярко проявляется при воспалительных

процессах в суставах [96]. Наличие рецепторов лептина во всем семействе клеток мезенхимального происхождения, к которому относятся хондробласты/хондроциты, остеобласты/остеоциты и клетки макрофагального ряда, выделяющиеся из кровеносного русла, обеспечивает эндокринную, паракринную и аутокринную регуляцию, осуществляемую этим гормоном по отношению к структурам, формирующим суставы [103].

В последнее время все больше обсуждается роль лептина в развитии и течении ревматоидного артрита. Полагают, что лептин может выступать в качестве провоспалительного медиатора при ревматоидном артрите [165].

Как провоспалительный медиатор, лептин через систему STAT-3 (signal transducer and activator of transcription 3 - является одним из белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и факторов роста), стимулирует нуклеарный фактор каппа (NF- κ), продукцию разнообразных провоспалительных цитокинов как моноцитами и макрофагами, так и самими хондроцитами, в результате чего в хрящевой ткани активируются металлопротеиназы и наблюдается апоптоз хондроцитов [106, 107, 146, 166].

С другой стороны в эксперименте было показано, что лептин может оказывать и стимулирующий эффект на пролиферацию хондроцитов и образование этими клетками компонентов внеклеточного матрикса — коллагена и протеогликанов [140]. Отмечено, что продукция хондроцитами факторов роста прямопропорциональна локальной концентрации лептина и степени разрушения хрящевых клеток [96]. Кроме того, доказано активирующее воздействие лептина на зрелые остеобласты, синтез ими коллагена и минерализацию костного матрикса [110].

Увеличение содержания провоспалительного лептина у пациентов с ревматоидным артритом может быть связано со степенью активности ревматоидного артрита [100]. В некоторых исследованиях, в группе больных с высокой активностью заболевания, отмечалось снижение уровня лептина в сыворотке крови [114].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют, что лептин это не только пептидный гормон с третичной структурой, который регулирует вес тела путем подавления приема пищи, но он также модулирует воспалительные и иммунные реакции [161]. Лептин оказывает мощное действие на ткани и клетки, участвующие в развитии ревматических заболеваний, в том числе на хрящ, синовиальную оболочку, костную ткань и различные иммунные клетки [108].

С учетом того, что ревматоидный артрит сопровождается воспалительными и иммунными нарушениями, представляется весьма важным и актуальным дальнейшее изучение роли лептина у этой категории больных, а также изучение возможности коррекции содержания лептина с помощью низкоинтенсивного лазерного облучения крови.

1.3. Роль гликозаминогликанов (ГАГ) в развитии ревматоидного артрита

Соединительная ткань составляет более 50% массы тела и является составной частью всех органов и систем, формируя вместе с кровью и лимфой внутреннюю среду организма. Широкое распространение соединительной ткани в организме определяет её важнейшую характеристику - универсальность. К основным функциям соединительной ткани относятся защитная, трофическая, репаративная, опорно-механическая, морфогенетическая. В её состав входят: 1) клеточные элементы: а) фибробласты, б) макрофаги (гистиоциты), в) тучные клетки (лаброциты). Гранулоциты, лимфоциты, плазмоциты проникают в соединительную ткань из крови; 2) внеклеточный матрикс, включающий: а) волокнистые структуры (коллагеновые, эластические, ретикулярные волокна) и б) основное вещество - аморфный компонент, в который погружены клетки и волокна, содержащий

углеводно-белковые комплексы - протеогликаны (соединения гликозаминогликанов с белками) и гликопротеиды.

Гликозаминогликаны представляют собой длинные неразветвлённые цепи гетерополисахаридов. Они построены из повторяющихся дисахаридных единиц. Одним мономером этого дисахарида является гексуроновая кислота (D-глюкуроновая кислота или L-идуроновая), вторым мономером - производное аминсахара (глюкоз- или галактозамина). Гликозаминогликаны подразделяют на семь основных типов. Шесть из них: гиалуроновые кислоты, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, гепарин и гепарансульфат структурно сходны и в полисахаридных цепях чередуются дисахаридные звенья и гексуроновая кислота (D-глюкуроновая или L-идуроновая). Дисахаридные звенья состоят из остатков сульфатированных аминсахаров (N-ацетилглюкозамина и M-ацетилгалактозамина) - это так называемые сульфатированные гликозаминогликаны, В гликозаминогликанах седьмого типа - кератансульфате, или кератосульфате в дисахаридных звеньях вместо уроновых кислот находится D-галактоза.

Наиболее распространенными гликозаминогликанами в организме человека являются хондроитинсульфаты - хондроитин-4-сульфат (хондроитинсульфат А), хондроитин-6-сульфат (хондроитинсульфат С) и дерматансульфат (хондроитинсульфат В).

Гликозаминогликаны содержатся в межклеточном матриксе, клеточных мембранах [116], а также в ядрах клеток в виде ассоциированных с хроматином протеогликанов [145]. 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 матриксе хряща гликозаминогликаны всегда соединены с белком и входят в состав протеогликанов. Благодаря особенностям своей структуры и физико-

химическим свойствам, гликозаминогликаны могут выполнять в организме человека следующие функции:

- специфически взаимодействуют с коллагеном, эластином, фибронектином, ламинином и другими белками межклеточного матрикса;
- являясь полианионами, могут присоединять кроме воды большие количества катионов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) и таким образом участвовать в формировании тургора различных тканей;
- гликозаминогликаны, заполняющие тканевые промежутки, противодействуют распространению инфекции и токсинов, обладают способностью инактивировать бактериальные ферменты.

В настоящее время известно, что гликозаминогликаны в составе протеогликанов соединительной ткани обеспечивают ее механические свойства, участвуют в воспалительных реакциях и репаративных процессах, необходимы для нормального кроветворения и полноценного иммунного ответа, выполняют за счет влияния на проницаемость веществ в клетки трофическую и антитоксическую функции [23, 38, 64, 65, 69, 71, 74, 78].

В литературе накопилось достаточно сведений об участии гликозаминогликанов в патогенезе многих заболеваний различной природы [5, 25, 79, 89, 123].

За счет своей высокой гидрофильности цепи гликозаминогликанов сорбируют воду и внутри хрящевого матрикса формируется герметизированная система, из которой при нагрузке на поверхности хряща выделяется жидкость, формирующая защитную пленку и обеспечивающая почти идеальное скольжение в суставе.

Хондроитин-4- и хондроитин-6-сульфаты (ХС) хрящевой ткани соединены со специфическим белковым «кором». Хондроитин - сульфаты участвуют в формировании и самих коллагеновых волокон. Это свойство ХС, по-видимому, очень важно при репарации любой соединительной ткани, так как препятствует быстрому разрушению в ней коллагенового каркаса и обеспечивает, хотя и временное, но формирование матрикса из частично

деградированного коллагена, который, как правило, менее устойчив к биораспаду. Создание временного матрикса имеет важное значение еще и потому, что позволяет приостановить формирование грубого рубца и обеспечить впоследствии более быстрое его замещение на обычную для данного органа соединительную ткань. Кроме того, обнаружено, что сами ХС и их соединения с жирными кислотами, например фосфатидилэтаноламин-ХС, способны маскировать возникшую эрозию хряща и подавлять разрастание паннуса. По-видимому, сульфатированные гликозаминогликаны способны частично препятствовать и врастанию сосудов в хрящевой матрикс [160], а дерматансульфат обладает антикоагулянтными свойствами.

Группу кислых гликозаминогликанов, содержащих в своем составе гексозамины и гексуроновые кислоты, в организме человека, в основном, представляют несulfатированная гиалуроновая кислота, сульфатированные хондроитинсульфаты и гепарансульфаты [15, 75, 105]. Гиалуроновая кислота находится во многих органах и тканях. В хряще она связана с белком. Предполагается, что в суставной жидкости гиалуроновая кислота выполняет роль смазочного вещества, уменьшая трение между суставными поверхностями.

Возрастные изменения концентрации и качественного состава гликозаминогликанов в разных видах хрящевой ткани изучены достаточно хорошо. Характерной особенностью качественного состава ГАГ во всех изученных видах хряща на ранних стадиях его развития является отсутствие кератансульфата [4, 109, 118]. У человека появление кератансульфата в хряще черепа, грудины и ребер отмечено только после 8 недель внутриутробного развития. В эмбриональном хряще ГАГ представлены главным образом ХС-4 и ХС-6, а также гепарансульфатом [109]. В процессе эмбрионального развития количество гепарансульфата в хрящевой ткани падает, а кератансульфата нарастает. Содержание хондроитинсульфатов также нарастает на ранних этапах эмбриогенеза, причем с явным преобладанием ХС-4 над ХС-6 [130]. Степень сульфатирования ГАГ также

увеличивается по мере эмбрионального развития [126, 133, 152]. Начиная с постнатального периода в хрящевой ткани суммарное количество ГАГ с возрастом постепенно снижается, но при этом удельное содержание кератансульфата продолжает нарастать. Отношение ХС-4 и ХС-6 достигает максимума в раннем постнатальном периоде, а затем начинает снижаться за счет увеличения доли ХС-6 [126, 157]. Таким образом, в молодом хряще концентрация ХС-4 всегда выше, чем ХС-6, а кератансульфат в нем либо отсутствует, либо его содержание крайне мало.

В процессе дифференцировки и развития хряща обмен гликозаминогликанов в нем также меняется как в качественном, так и количественном отношении. Известно, что к 20 годам жизни человека обмен ГАГ снижается почти в 6 раз по сравнению с новорожденными [144]. В литературных источниках показано, что метаболизм протеогликанов и ГАГ изменяется уже на самых ранних этапах повреждения суставного хряща [59, 68, 114, 137]. Разрушение белково-полисахаридных комплексов резко изменяет свойства хрящевой ткани, делает её неустойчивой к нагрузкам и приводит к дальнейшей деградации коллагенового каркаса [113, 149]. Подобные изменения происходят и при старении [59, 113, 149, 164].

Деградация протеогликанов - нормальный физиологический процесс, выполняемый двумя классами ферментов: протеиназами (экзо- и эндопептидазами), расщепляющими стержневой белок, и гликозидазами, расщепляющими цепи гликозаминогликанов и олигосахариды. Предполагается, что начальные этапы деградации протеогликанов осуществляются не только за счет ферментативных реакций, но и под действием свободных радикалов [29].

Хрящ, подобно другим тканям, ремоделируется в течение роста и развития, т.е. в нем происходят процессы синтеза и деградации. Для его целостности важно, чтобы постоянный синтез гликозаминогликанов (ГАГ), коллагенов и гиалуроновой кислоты был равен теряемому количеству их в результате естественного обмена [2]. При патологии, увеличенная катаболическая

активность, не компенсируется недостаточно возросшей синтетической активностью [6].

Характерным признаком деструкции хряща является потеря матриксом гликозаминогликанов – хондроитинсульфата, кератансульфата, гиалуроновой кислоты поверхностной, промежуточной и глубокой зонами [41]. Потеря протеогликанов приводит к разволокнению и расщеплению матрикса, изменению процессов диффузии в нем метаболитов, дегидратации, дезорганизации и разрыву коллагеновых волокон [154].

В норме сульфатированные гликозаминогликаны практически отсутствуют в свободном виде. При патологических состояниях, когда матрикс подвергается разрушению, идет высвобождение сульфатированных гликозаминогликанов. Одним из наиболее известных и важных свойств сульфатированных гликозаминогликанов является их способность подавлять активность ферментов, принимающих участие в разрушении межклеточного матрикса соединительной ткани. Они способны подавлять активность гиалуронидазы и эластазы гранулоцитов, кислых катепсинов, коллагеназы, лизосомальных гидролаз, сериновых протеиназ и ряда других ферментов. Подобными свойствами обладает и сульфатированный гликозамин. Кроме того, сульфатированные гликозаминогликаны способны частично блокировать действие свободных кислородных радикалов, под действием которых также происходит разрушение хряща [82, 83, 88, 111, 112, 127, 151]. Хондроитинсульфаты способны влиять на пролиферацию и обмен хондроцитов. Правда, имеющиеся в литературе данные иногда противоречивы, но значительно чаще исследователи выявили достоверное влияние этих веществ на основные показатели обмена клеток. Было показано, что ХС и сульфатированный глюкозамин, а также полусинтетические гиперсульфатированные полисахариды, способны стимулировать биосинтез как коллагена, так и протеогликанов в хрящевой ткани [121, 155].

Разрушение протеогликанов хряща сопровождается развитием иммунных реакций клеточного и гуморального типа. Сенсибилизация продуктами распада Т- и В-лимфоцитов проявляется повышенной выработкой лимфокинов и образованием иммунных комплексов, а также, возможно, образованием аутоантител к хрящевой ткани, ткани синовиальной оболочки. Это приводит к прогрессирующему фиброзу синовиальной оболочки, патологическому изменению синовиальной жидкости, нарушению питания хряща. Выработка неполноценной синовиальной жидкости поддерживает прогрессирование дегенеративных изменений в суставном хряще [40].

Как известно, при ревматоидном артрите уровень провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ - 1, ИЛ - 6, ФНО - α в суставе повышены. Под воздействием ИЛ-1 хондроциты резко усиливают синтез металлопротеиназ, прекращают синтез протеогликанов и коллагенов хряща [94, 162].

Таким образом, анализ литературных источников свидетельствует о том, что гликозаминогликаны принимают активное участие в деятельности соединительного матрикса. Однако, возможность воздействия на них с помощью внутривенного лазерного облучения крови у больных ревматоидным артритом остается не изученной.

1.4. Значение внутривенной лазерной терапии в лечении ревматоидного артрита

Лечение больных ревматоидным артритом до настоящего времени представляет сложную задачу. Хроническое, прогрессирующее течение приводит к ранней инвалидизации больных и выключению их из трудовой и общественной деятельности. Недостаточная эффективность или плохая переносимость, наличие ряда побочных эффектов фармакологических препаратов, используемых при лечении ревматоидного артрита, требуют поиска новых способов лечения, в том числе комплексных методов с

применением немедикаментозных средств лечения, которые могут уменьшить потребность в лекарственных препаратах, а также способны стимулировать биологические, гомеостатические, адаптивные и физиологические защитные функциональные системы [1, 14, 24, 37, 58, 62]. Поэтому оправданным является поиск новых методов лечения ревматоидного артрита, в том числе и немедикаментозных, среди которых особое внимание уделяется низкоинтенсивному лазерному излучению.

Лазерное излучение – это электромагнитное излучение оптического диапазона, обладающее свойствами когерентности, монохроматичности, поляризованности и направленности [72, 131]. В двадцатом веке были созданы принципиально новые оптические варианты квантовых генераторов, что позволило использовать лазеротерапию во многих областях медицины. Слово «Лазер» - это аббревиатура, составленная из начальных букв английской фразы: Light Amplification Stimulated Emission of Radiation, что в переводе означает: усиление света в результате вынужденного излучения.

Несмотря на относительно широкое применение лазерного излучения в медицине, механизмы клинических эффектов лазерного излучения обсуждаются только на уровне гипотез. В основе взаимодействия лазерного излучения и биообъектов лежат биофизические и биохимические реакции, связанные с резонансным поглощением света тканями и нарушением слабых межмолекулярных связей, а также восприятие и передача лазерного излучения жидкими средами организма другим тканям.

По мнению Г.Е. Бриль (1996) первичным акцептором лазерной энергии при облучении воды и биожидкостей «in vitro» является молекулярный кислород, который переходит в синглетное состояние и, воздействуя на клеточные мембраны, модифицирует метаболизм и функцию клеток. Непосредственно и опосредственно стимулированные клетки являются источником биологически активных веществ, выступающих в роли триггеров, обеспечивающих усиление и генерацию первичного фотосоответа.

Согласно теории, предложенной Т.Й. Кару (1995) лазерное излучение взаимодействует с компонентами цепей переноса электронов, а хромофорами света лазерного излучения в организме человека являются цитохромы *a* и *a₃* и цитохромоксидаза.

В основе терапевтического механизма действия низкоинтенсивного лазерного излучения В.Е. Илларионов (1992) выделяет непосредственное и опосредованное его влияние на организм. Непосредственное приводит к взаимодействию с фотоакцепторами и нарушению слабых атомно-молекулярных связей, а опосредованное – к переизлучению клетками электромагнитных волн, передаче энергии по каналам и меридианам рефлексотерапии. Это приводит к изменению энергетических параметров внутренней среды организма, что сопровождается оптимизацией процессов саморегуляции.

НИЛИ характеризуется отсутствием значительных побочных эффектов, возможностью сочетанного применения с другими лечебными средствами, положительным влиянием на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов [37, 39, 45, 73]. Универсальность биологического действия НИЛИ в целом обусловлена влиянием на низший (субклеточный и клеточный) уровень регулирования и поддержания гомеостаза, а при возникающих нарушениях этих механизмов, являющихся истинной причиной многих заболеваний, воздействие НИЛИ корректирует и стратегию адаптации (физиологических реакций) более высокого уровня организации живого.

Таким образом, лазерное излучение может оказывать действие на всех уровнях живого организма - субклеточном, клеточном, тканевом, органном и системном. В организм не привносится что-то чужеродное для обеспечения специфического воздействия на какое - либо частное звено патогенеза заболеваний, а лишь мягко корректируется система саморегулирования и поддержания гомеостаза, в которой произошли в силу каких-то причин нарушения. Этим обусловлена высокая эффективность и безопасность

лазерной терапии, поскольку осуществляется лишь регулирование прямое или косвенное нормальных физиологических реакций организма.

В ответ на воздействие лазерного излучения в организме происходят изменения на трех основных уровнях [7, 21]:

- активация форменных элементов крови (эритроциты, иммунокомпетентные клетки);
- изменения свойств крови в целом (состав плазмы, реологические свойства и др.);
- системный отклик на уровне различных органов и тканей.

Низкоинтенсивное лазерное излучение обеспечивает широкий спектр эффектов: антигипоксический, вазодилатационный, улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови, стимуляцию обменных процессов, факторов неспецифической защиты и гуморального иммунитета.

Клинические эффекты лазерного излучения достаточно хорошо известны и заключаются в следующем: коррекция клеточного и гуморального иммунитета, повышение фагоцитарной активности макрофагов, усиление бактерицидной активности сыворотки крови и системы комплемента, снижение уровня С-реактивного белка, уровня средних молекул и токсичности плазмы, возрастание в сыворотке крови содержания иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, а также изменение уровня циркулирующих иммунных комплексов, увеличение количества лимфоцитов и изменение их функциональной активности, увеличение способности Т-лимфоцитов к розеткообразованию и ДНК - синтетической активности лимфоцитов, стабилизация соотношения субпопуляции Т-хелперов/Т-супрессоров, повышение неспецифической резистентности организма, улучшение реологических свойств крови и микроциркуляции, регуляция гемостатического потенциала крови, сосудорасширяющее действие, противовоспалительное действие, анальгезирующее действие, нормализация ионного состава крови, повышение кислородно-транспортной функции крови, а также уменьшение парциального напряжения углекислого

газа,увеличивается артериовенозная разница по кислороду, что является признаком нормализации тканевого метаболизма, нормализация протеолитической активности крови, повышение антиоксидантной активности крови, нормализация процессов перекисного окисления липидов в мембранах клеток, стимуляция эритропоэза, стимуляция внутриклеточных систем репарации ДНК при радиационных поражениях,нормализация обменных процессов (белкового, липидного, углеводного, внутриклеточного энергетического баланса), нормализация и стимуляция регенераторных процессов.

Одним из наиболее распространенных способов терапевтического воздействия низкоинтенсивным лазерным излучением (НИЛИ) на организм человека является внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК), которое в настоящее время успешно используется в самых различных областях медицины.

Причины широкого применения ВЛОК очевидны: большой спектр действия, высокая терапевтическая эффективность, возрастающая аллергизация населения, привыкание к медикаментам, их высокая токсичность, экономическая выгода перед лекарственной терапией.

Изначально в методике ВЛОК применялось излучение лишь красного спектра (0,63 мкм). Однако в настоящее время возможности современной аппаратуры выросли многократно. Поэтому в современной лазерной медицине, активно применяются методики с использованием ультрафиолетового излучения (УФ) (365 - 400 нм).

Каждый из спектральных диапазонов имеет свои особенности. Показано, что УФ - свет лучше влияет на компоненты иммунной системы, активность лейкоцитов и фагоцитов, а ВЛОК в красной области спектра (633 нм) нормализует систему антиоксидантной защиты, способствуя снижению эндотоксикоза [18, 133]. Отмечена более высокая чувствительность ранних этапов индуктивной фазы антителообразования к лазерному излучению УФ – диапазона [13]. При воздействии излучением с длинами волн 405, 523 и 635

нм, в большей степени происходит изменение кислородно - транспортной функции и деформируемости мембран эритроцитов, а также улучшение реологических свойств крови. ВЛОК оказывает более выраженные положительные сдвиги в плазменном звене гемостаза, тогда как УФОК – в клеточном [67]. Таким образом, комбинирование лазерного излучения с различными параметрами позволяет проводить комплексное воздействие на все звенья регулирования гомеостаза как трофического обеспечения тканей, так и иммунной системы, так как при применении ультрафиолетового излучения (365 – 400 нм) мы вправе ожидать большие сдвиги в иммунном отклике, а для красного спектра с длиной волны 635 нм, более значительные изменения в реологии и трофическом обеспечении тканей [19, 45].

На данном этапе развития лазерной медицины считается, что методика комбинированного применения ВЛОК лазерным излучением красного спектра (635 нм) и ультрафиолетового спектра (365 – 400 нм) наиболее перспективна [21].

Лазерная терапия в ревматологии используется не столь широко, как в кардиологии, хотя в единичных работах показано, что использование внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении больных ревматоидным артритом оказывает обезболивающее действие, улучшает питание тканей больного сустава, усиливает регионарное кровоснабжение и микроциркуляцию, способствует стимуляции регенерации хрящевой ткани, замедляя прогрессирование костной деструкции, и сохраняет стабильность функционального статуса, оказывает иммуномодулирующее действие и тем самым способствует более раннему достижению эффекта от лечения, сокращает сроки пребывания больных в стационаре, а также не вызывает каких - либо побочных эффектов со стороны организма больного [35].

Вместе с тем, до настоящего дня, остаются не изученными вопросы влияния низкоинтенсивного лазерного облучения крови при ревматоидном артрите на цитокиновый статус, динамику гликозаминогликанов, уровень

лептина, которым придается важная роль в патогенез ревматоидного артрита, что и послужило основанием для проведения данного исследования.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных

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. Длительность ревматоидного артрита составила в среднем более 10 лет. 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 - 1β , ФНО - α , интерлейкина - β , 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.

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных по полу и возрасту

| Показатель | Контрольная группа | Основная группа |
|-----------------|--------------------|-----------------|
| Возраст: | | |
| 18-30 лет | 4 (13,4%) | 1 (0,98%) |
| 31-45 лет | 7 (23,4%) | 19 (18,6%) |
| 46-55 лет | 5 (16,6%) | 33 (32,4%) |
| 56-65 лет | 14 (46,6%) | 49 (48%) |
| Пол: | | |
| Женщины | 27(90%) | 91(89,3%) |
| Мужчины | 3(10%) | 11(10,7%) |
| Всего: | 30 | 102 |

Как видно из таблицы 1, среди больных в обеих группах преобладали женщины, что соответствует литературным данным, а также подавляющее большинство составили лица трудоспособного возраста – от 30 до 55 лет. Данные таблицы позволяют считать, что контрольная и основная группы больных сопоставимы между собой по полу и возрасту.

Клинические проявления ревматоидного артрита у обследованных больных представлены в таблице 3.

Таблица 3

Распределение клинических проявлений у пациентов с ревматоидным артритом

| Жалобы | Количество больных абс. | Процент (%) |
|--------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| Боли в суставах | 132 | 100% |
| Скованность | 122 | 92,4% |
| Деформации | 96 | 72,7% |
| Дефигурации | 54 | 41% |
| Ограничение объема движений | 78 | 59% |

Данные, представленные в таблице 3, свидетельствуют о том, что у абсолютного числа больных ревматоидным артритом преобладали боль в суставах (100%) и скованность в них (92,4%), длящаяся до обеденных часов. В значительном проценте случаев у больных отмечалась дефигурация и деформация суставов, а у каждого второго больного выявлялось ограничение объема движений. У всех наблюдаемых мы отмечали болезненность при пальпации суставных щелей, а также положительный симптом поперечного сжатия кистей.

По длительности заболевания больные были разделены нами на три группы: болеющие менее 5 лет, от 5 до 10 лет, и более 10 лет (таблица 4). По данным таблицы 4 видно, что в обеих исследуемых группах преобладали лица с длительностью заболевания до 5 лет и свыше 10 лет.

Таблица 4

Распределение больных в зависимости от длительности заболевания

| Длительность заболевания | Основная группа | Контрольная группа |
|---------------------------------|------------------------|---------------------------|
| до 5 лет | 38 (37,3%) | 14 (46,6%) |
| от 5-10 лет | 22 (21,5%) | 4 (13,4%) |
| более 10 лет | 42 (41,2%) | 12 (40%) |

У всех обследованных больных было проведено исследование для выявления ревматоидного фактора, а у 87 человек выявлено наличие антител к циклическому цитрулиновому пептиду. Полученные данные представлены в таблице 5.

Таблица 5

Наличие ревматоидного фактора и антител к циклическому цитрулиновому пептиду

| Признак | Основная группа | Контрольная группа |
|---|------------------------|---------------------------|
| Серопозитивность (РФ +) | 63 (62%) | 19 (63,3%) |
| Серонегативность (РФ -) | 39 (38%) | 11 (36,7%) |
| Антитела к циклическому цитрулиновому пептиду (АЦЦП +) | 67 (65,7%) | 20 (66,7%) |
| Антитела к циклическому цитрулиновому пептиду (АЦЦП -) | 35 (34,3%) | 10 (33,3%) |

Как видно из таблицы 5 в основной и в контрольной группах преобладали больные серопозитивные по ревматоидному фактору - 63 (62%) человека и 19 (63,3%) человек соответственно, а также больные с наличием антител к циклическому цитрулиновому пептиду 67 (65,7%) человек и 20 (66,7%) человек соответственно.

Активность заболевания рассчитывали по индексу DAS28 (disease activity score). Для расчета индекса DAS28 оценивалась болезненность и припухлость 28 суставов: плечевые (2), локтевые (2), лучезапястные (2),

пястно-фаланговые (10), проксимальные межфаланговые (10), коленные (2). Значения DAS28 более 5,1 соответствует высокой (III) степени активности болезни; DAS28 равный 3,2-5,1 соответствует средней (II) степени активности; DAS28 в пределах значений от 2,6-3,2 соответствует низкой (I) степени активности; ремиссией (0) считается значение уровня DAS28 в пределах <2,6.

Распределение больных по степени активности представлено в таблице 6.

Таблица 6

Распределение больных ревматоидным артритом по степени активности

| Степень активности | Контрольная группа | Основная группа |
|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| I степень активности | - | - |
| II степень активности | 14 (46,6%) | 27 (26,5%) |
| III степень активности | 16 (53,4%) | 75 (73,5%) |

Как видно из таблицы 6, у включенных нами в исследование больных отмечалась вторая и третья степень активности, при этом в обеих группах больных преобладали лица с третьей степенью активности (16 (53,4%) человек в контрольной группе и у 75 (73,5%) в основной группе).

Данные рентгенологического исследования суставов, представленные в таблице 7, показывают, что в обследуемых группах чаще всего выявлялась вторая и третья стадия развития патологического процесса.

Таблица 7

Распределение больных по данным рентгенологического исследования.

| Рентгенологическая стадия | Контрольная группа | Основная группа |
|----------------------------------|---------------------------|------------------------|
| R ⁰ I ст. | 4 (13,3%) | 11 (10,79%) |
| R ⁰ II ст. | 16 (53,3%) | 54(53%) |
| R ⁰ III ст. | 9 (30%) | 33 (32,4%) |

| | | |
|-----------------------|-----------|----------|
| R ⁰ IV ст. | 1 (3,33%) | 4 (3,9%) |
|-----------------------|-----------|----------|

Таким образом, клиническая характеристика обследованных больных свидетельствует о том, что обследованные группы сопоставимы по возрасту, активности и длительности заболевания и соответствуют целям и задачам данного исследования.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Определение уровня цитокинов в плазме крови

Содержание уровня цитокинов ИЛ – 1 β , ИЛ – 6, ИЛ – 4, ФНО – α , определяли в плазме крови при помощи тест – систем производства ЗАО “Вектор - Бест”, методом твердофазного иммуноферментного анализа, с помощью иммуноферментного анализатора Victor2 фирмы Perkin Elmer. Работа с диагностическими наборами проходила по общепринятому плану для этих методик.

2.2.2. Определение уровня лептина в плазме крови

Определение уровня лептина проводили с помощью набора производства DBC Canada, методом иммуноферментного анализа, с помощью иммуноферментного анализатора Victor2 фирмы Perkin Elmer с длиной волны 450 нм. Работа с диагностическим наборами проходил по общепринятому плану для этой методики.

2.2.3. Определение уровня гликозаминогликанов в сыворотке крови

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

Суть метода заключается в том, что ГАГ выделяют из крови цетилпиридиния хлоридом. Освобожденные в результате гидролиза гексозы, взаимодействуя с орциновым реактивом, окрашивают раствор в розовый цвет, интенсивность окраски прямо пропорциональна содержанию гексоз. Для этого брали 0,1 мл сыворотки крови, приливали 0,1 мл цетилпиридиния хлорид и 0,8 мл дистиллированной воды. Центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин. Осадок дважды промывали раствором цетилпиридия хлоридом. К осадку приливали 1 мл 0,1 н. NaOH и помещали на 30 мин. на водяную баню при температуре 37⁰С. После полного растворения осадка, приливали 8,5 мл орцинового реактива. Пробы помещали на водяную баню при температуре 80⁰С на 15 минут, закрыв каплеуловителями. Параллельно ставили холостую (к 1 мл 0,1 н. NaOH приливали 8,5 мл орцинового реактива) и калибровочную (к 0,1 мл калибровочного раствора гексоз приливали 0,9 мл 0,1 н. NaOH и 8,5 мл орцинового реактива). Оптическую плотность определяли на спектрофотометре фирмы Solar (Беларусь) при длине волны 540 нм. Расчет производили по формуле:

$$C_{\text{оп}} =$$

Где $C_{\text{оп}}$ – концентрация гексоз в исследуемой крови; 0,1 г/л – концентрация гексоз в калибровочном растворе; $E_{\text{оп}}$ – экстинкция опытной пробы; $E_{\text{к}}$ – экстинкция калибровочной пробы.

2.2.4. Исследование качества жизни с помощью анкеты оценки здоровья Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Опросник HAQ является самым известным и востребованным для оценки качества жизни (КЖ) и эффективности терапии больных РА. Он был разработан и опубликован в 1980г. Короткая (Short HAQ), или 2-страничная версия опросника, которая была использована в нашем исследовании, включает подсчет индекса нарушения жизнедеятельности HAQ – Disability Index (индекс HAQ) и оценку боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), т.к. болевой синдром существенно влияет на качество жизни этой категории больных.

Короткая версия включает 20 вопросов, относящихся к активности пациента в повседневной жизни, сгруппированных в 8 шкал по 2-3 вопроса каждый. Для каждого вопроса выбран 4-уровневый ответ со счетом от 0 до 3, где более высокий балл показывает большие функциональные ограничения. При ответах пациентов “0” – выполнение действий в повседневной жизни выполняется без труда, “1” – с небольшим затруднением, “2” – с большим трудом, “3” – пациент не может выполнить то или иное действие совсем.

HAQ имеет 25 возможных значений (0; 0,125; 0,25; 0,375.....3,0). Значения от 0 до 1,0 представляют “минимальные” нарушения жизнедеятельности; от 1,1 - 2,0 “умеренные”, от 2,1 – 3,0 – “выраженные” нарушения жизнедеятельности. Значения индекса HAQ от 0 до 0,5 считаются “нормальными” и соответствуют популяционным значениям.

При оценке эффективности применения различных терапевтических программ РА эффект терапии может считаться отсутствующим при разнице значений индекса $HAQ < -0,22$ баллов, умеренноклиническому улучшению соответствуют показатели $-0,22 \leq HAQ \leq -0,36$ (20% улучшения по критериям ACR). Эффект терапии может считаться значительным, если различия до и после проведенной терапии составили: $-0,36 \leq HAQ \leq -0,8$ (50% эффект

терапии); выраженному клиническому улучшению соответствуют изменения после терапии, где $HAQ \geq 0,80$ баллов (70% улучшение по критериям ACR).

2.3. Методика проведения лазерной терапии

Курс внутривенной лазерной терапии проводился с помощью аппарата “Матрикс - ВЛОК” (“Матрикс”, Россия). Курс терапии состоял из 10 сеансов для одного пациента, 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, без выходных.

2.4. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась пакетом прикладных программ Statistica 7.0. С помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля мы рассчитывали следующие величины и критерии: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Все данные представлены в виде $M \pm m$. Для оценки статистической значимости различий средних в случаях двух выборок использовался t-критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$. Построение графиков проводилось с помощью MicrosoftGraph 7.0.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику показателей цитокинов у больных ревматоидным артритом

Уровень ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО- α был изучен нами у 132 больных ревматоидным артритом и у 15 практически здоровых людей.

3.1.1. Динамика содержания интерлейкина - 1 β в плазме крови у больных ревматоидным артритом под влиянием внутривенного лазерного облучения крови

Нами было изучено содержание интерлейкина - 1 β в плазме крови больных ревматоидным артритом в обеих исследуемых группах в процессе лечения (рисунок 1).

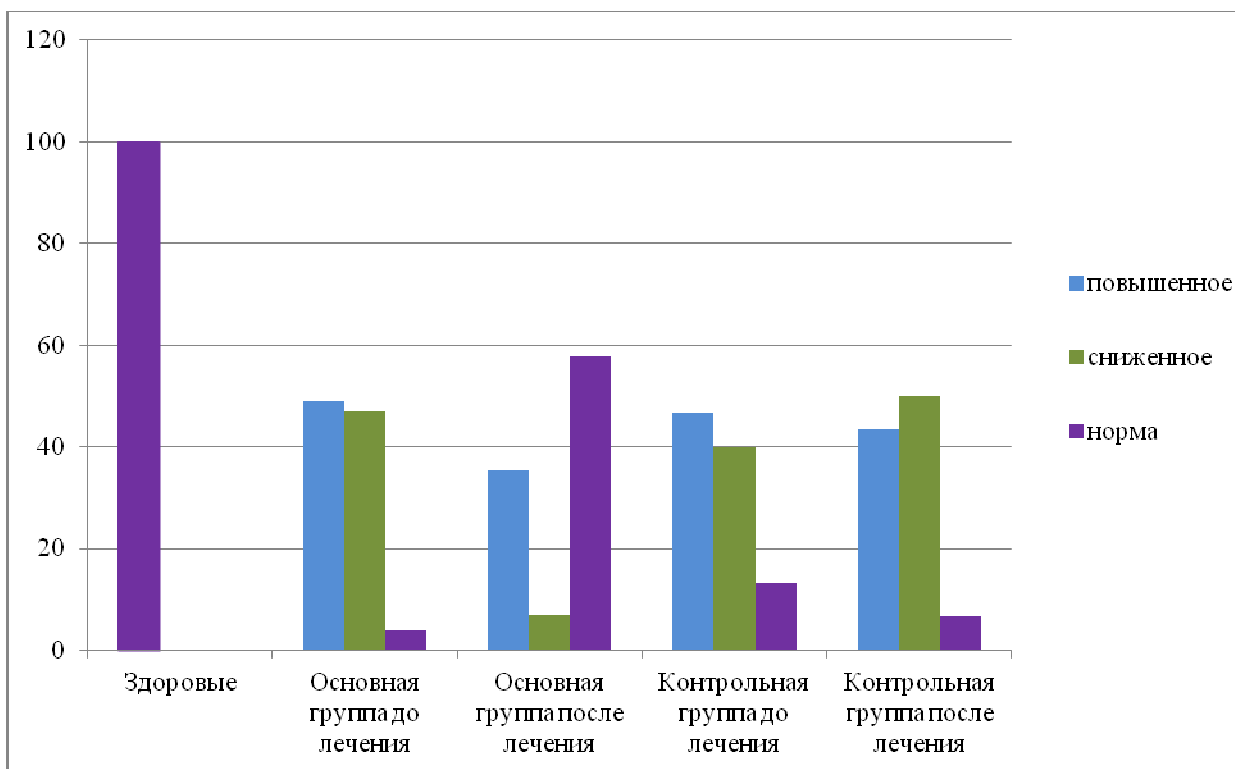


Рис.1 Содержание интерлейкина-1 β в плазме крови больных ревматоидным артритом в процессе лечения

Как видно из рисунка 1 среди обследованных нами больных выявлены лица с нормальным, повышенным и пониженным содержанием интерлейкина - 1 β . При этом среди больных как основной, так и контрольной группы до лечения преобладали больные с повышенным содержанием интерлейкина - 1 β . Так повышенное содержание ИЛ-1 β в основной группе наблюдалось у 50 (49%) больных, в контрольной группе – у 13 (46,7%).

В меньшем процентном соотношении в обследованных группах встречались больные с пониженным содержанием интерлейкина - 1 β . В основной группе, сниженное содержание интерлейкина - 1 β нами отмечено у 40 (39,3%) больных, а в контрольной группе у 12 пациентов (40%).

Нормальное содержание интерлейкина - 1 β выявлено нами у 12 (11,7%) больных основной группы и у 5 (16,6%) больных контрольной группы.

Таким образом, у обследованных нами больных ревматоидным артритом выявлено три разнонаправленных типа синтеза провоспалительного

интерлейкина-1 β : 1) усиление синтеза интерлейкина-1 β ; 2) отсутствие изменений синтеза интерлейкина-1 β ; 3) угнетение синтеза интерлейкина-1 β . При этом как в основной, так и в контрольной группах больных преобладало усиление синтеза интерлейкина-1 β .

С учетом того, что интерлейкин - 1 β принимает участие в иницировании иммунного ответа организма, обеспечении метаболических сдвигов во время воспалительного процесса, а также стимулирует секрецию других провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин - 6, ФНО - α повышенное содержание в плазме крови интерлейкина - 1 β у больных ревматоидным артритом свидетельствует об активном воспалительном процессе.

Для оценки влияния проводимого лечения на содержание провоспалительного интерлейкина - 1 β в плазме крови у больных ревматоидным артритом нами изучена динамика изменения содержания интерлейкина - 1 β до и после лечения. Динамика содержания интерлейкина - 1 β в процессе лечения представлена в таблице 8.

Таблица 8

Динамика показателей содержания интерлейкина- 1 β у больных ревматоидным артритом до и после лечения

| Группа обследованных | 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 | | | |
| Повышенное содержание ИЛ - 1 β | 3,288 \pm 0,191 ^{###} | 1,9 \pm 0,094 ^{***} | 2,829 \pm 0,119 ^{###} | 2,9 \pm 0,144 |
| Сниженное содержание | 0,733 \pm 0,186 [#] | 1,2 \pm 0,092 [*] | 0,860 \pm 0,117 [#] | 0,884 \pm 0,139 |

| | | | | |
|-------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| ИЛ - 1 β | | | | |
| В целом по группе | 2,215 \pm 0,188 [#] | 1,406 \pm 0,093 ^{***} | 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.

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

Как видно из таблицы 8, в зависимости от проводимой терапии у больных основной и контрольной группы отмечалась различная динамика показателя содержания интерлейкина-1 β . Так в основной группе больных с исходно повышенным содержанием интерлейкина-1 β после лечения отмечалось высокодостоверное снижение содержания интерлейкина-1 β с 3,288 \pm 0,191 пг/мл до 1,9 \pm 0,094 пг/мл ($p < 0,001$), что соответствует показателям здоровых. В контрольной же группе с исходно повышенным содержанием интерлейкина-1 β после лечения уровень интерлейкина-1 β остался стабильно повышенным (2,829 \pm 0,119 пг/мл до лечения и 2,9 \pm 0,144 пг/мл после лечения).

Анализ данных таблицы 8 показывает, что у больных основной группы с исходно сниженным содержанием интерлейкина-1 β включение в комплексную терапию низкоинтенсивного лазерного излучения сопровождается достоверным возрастанием содержания интерлейкина-1 β с 0,733 \pm 0,186 пг/мл до 1,2 \pm 0,092 пг/мл ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание тот факт, что в этой группе, после лечения, несмотря на достоверную динамику уровня интерлейкина-1 β , этот показатель все же не достигает значения нормы в группе с исходно пониженным содержанием интерлейкина-1 β .

Вместе с тем, суммируя данные, представленные на рисунке 1 и в таблице 8, следует отметить, что после проведенного курса внутривенного лазерного

облучения крови увеличилось число пациентов с нормальными показателями интерлейкина-1 β до 59 (57,9%) больных, за счет уменьшения числа пациентов с повышенным уровнем интерлейкина-1 β до 36 (35,3%) и с пониженным уровнем интерлейкина-1 β до 7 (6,8%), тогда как в контрольной группе уровень интерлейкина-1 β нормализовался лишь у 2 (6,7%) пациентов. Изменения удельного веса лиц с различным уровнем интерлейкина-1 β подтверждается тем, что в целом в основной группе больных после лечения нами установлено достоверная нормализация показателя интерлейкина-1 β (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 целом в контрольной группе больных после лечения изменения в уровне интерлейкина-1 β 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 β в плазме крови, тогда как в группе больных, получающих только медикаментозную терапию, нами какой-либо динамики содержания интерлейкина-1 β в плазме крови не выявлено. Положительную динамику содержания интерлейкина-1 β под влиянием лазерной терапии можно рассматривать как один из признаков снижения активности воспалительного процесса при ревматоидном артрите.

3.1.2. Динамика содержания интерлейкина-6 в плазме больных ревматоидным артритом под влиянием внутривенного лазерного облучения крови

Интерлейкин-6 является провоспалительным цитокином, который играет большую роль в развитии воспалительных реакций при ревматоидном артрите. Интерлейкин-6 регулирует трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, стимулирует образование ревматоидного фактора и гипергаммаглобулинемию. Интерлейкин-6

является основным цитокином, стимулирующим выработку вторичных участников воспаления - белков острой фазы (фибриногена, С-реактивного белка и др.), а также факторов, которые запускают каскад локальных и системных воспалительных реакций. Избыточная продукция интерлейкина-6 способствует также повреждению тканей, обуславливает нарушения местной и системной микроциркуляции.

Нами было изучено содержание интерлейкина-6 до и после проведенного лечения у больных как основной, так и контрольной групп. Результаты приведены на рисунке 2.

Как видно из приведенного рисунка, в обеих исследуемых группах нами отмечено изменение содержания интерлейкина-6, причем, так же как и интерлейкин - 1 β , изменяется его содержание в плазме крови как в сторону повышения, так и в сторону понижения. Так, в основной группе, повышенное содержание интерлейкина-6 отмечалось у 64 пациентов (62,7%), в контрольной группе у 12 (40%) человек.

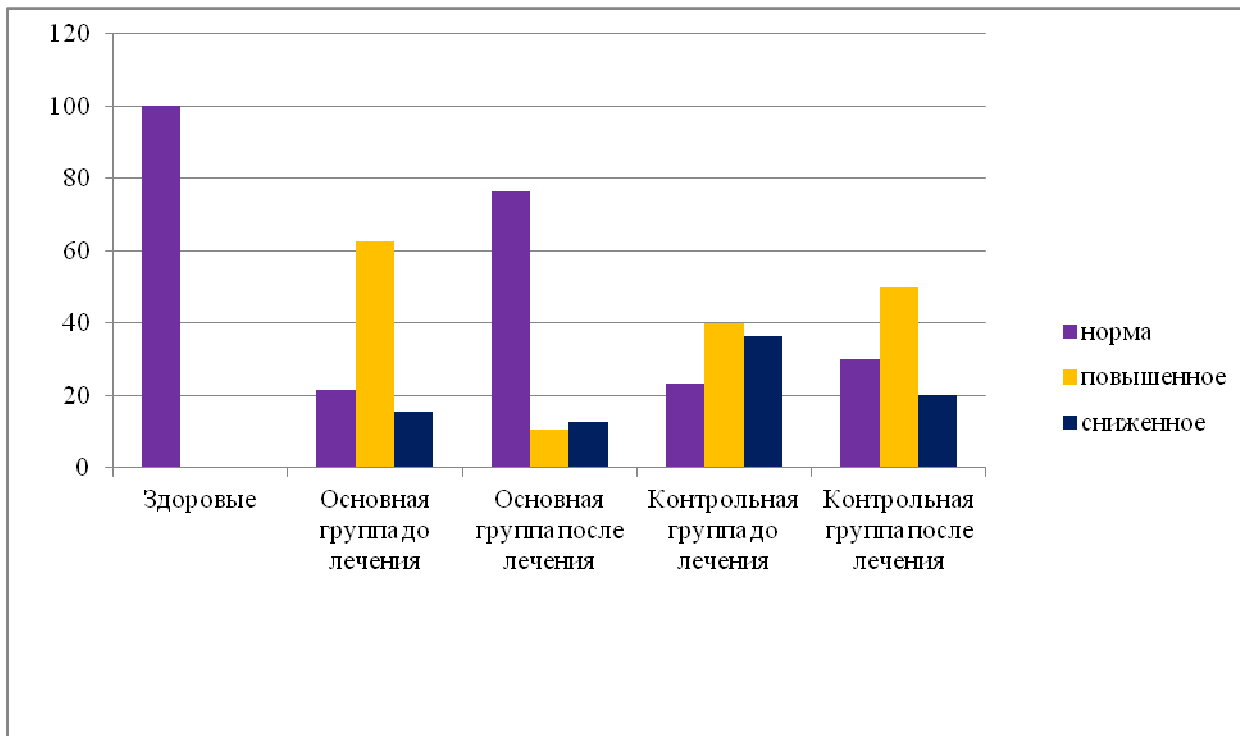


Рис.2 Динамика содержания интерлейкина-6 до и после лечения

Уровень содержания интерлейкина-6 у этих пациентов составил в основной группе $6,087 \pm 0,547$ пг/мл и в контрольной соответственно $8,706 \pm 2,986$ пг/мл. Сниженное содержание интерлейкина-6 в основной группе отмечено у 16 (15,7%) больных ревматоидным артритом, в контрольной группе снижение у 11 (36,6%) обследуемых, составив соответственно $0,171 \pm 0,098$ пг/мл и $0,959 \pm 0,473$ пг/мл. Вместе с тем, у 22 пациентов основной группы (21,5%) и у 7 (23,4%) человек в контрольной группе нами были отмечены нормальные показатели концентрации интерлейкина-6.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в группе обследованных больных преобладают больные с повышенным содержанием провоспалительного цитокина интерлейкина-6, которому как известно отводят ключевую роль в индукции воспалительных реакций.

Динамика изменения содержания провоспалительного интерлейкина-6 у больных ревматоидным артритом в процессе лечения представлена в таблице 9.

Таблица 9

Динамика содержания интерлейкина-6 у больных ревматоидным артритом до и после 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 | $1,8 \pm 0,8$ пг/мл | | | |
| Больные с повышенной концентрацией ИЛ - 6 | $6,087 \pm 0,547^{###}$ | $2,013 \pm 0,286^{***}$ | $8,706 \pm 2,986^{\#}$ | $3,845 \pm 0,341$ |

| | | | | |
|---|---------------------------|----------------------------|-------------|-------------|
| Больные со сниженной концентрацией ИЛ - 6 | 0,171±0,098 [#] | 1,821±0,344 ^{***} | 0,959±0,473 | 1,471±0,569 |
| В целом по группе | 3,317±0,384 ^{##} | 1,819±0,277 ^{**} | 3,829±1,097 | 2,045±0,464 |

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

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

У всех обследованных больных до лечения при выявлении увеличения содержания интерлейкина-6 это повышение носило достоверный характер по сравнению со здоровыми, составив $6,087 \pm 0,547$ пг/мл (в группе здоровых - $1,8 \pm 0,8$ пг/мл) ($p < 0,001$). В группе больных со сниженным содержанием интерлейкина-6 уровень интерлейкина-6 составил ($0,171 \pm 0,098$ пг/мл), и также достоверно отличался от показателей здоровых лиц ($p < 0,05$).

После проведенного лечения нами выявлена разная динамика показателя интерлейкина-6 в основной и в контрольной группах. Как видно из таблицы 9, в основной группе с исходно повышенным содержанием интерлейкина-6 после лечения, отмечается достоверное его снижение до нормальных величин - $2,013 \pm 0,286$ пг/мл ($p < 0,001$). В контрольной группе, у больных с повышенным содержанием интерлейкина-6, после проведенного лечения отмечалось снижение этого показателя до $3,845 \pm 0,341$ пг/мл, но достоверного характера не имело и нормальных величин не достигало.

В основной и в контрольной группах больных с исходно сниженным содержанием интерлейкина-6 после лечения нами отмечено увеличение содержания интерлейкина-6 (соответственно с $0,171 \pm 0,098$ пг/мл до $1,821 \pm 0,344$ пг/мл в основной группе и с $0,959 \pm 0,473$ пг/мл до $1,471 \pm 0,569$ пг/мл в контрольной группе). Однако только в основной группе это повышение носит статистический значимый характер ($p < 0,001$) и достигает

значений нормы, тогда как в контрольной группе увеличение этого показателя не достигает показателя нормы и является статистически недостоверным.

Данные таблицы 9 свидетельствуют, что в целом только 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 ($p > 0,05$). После проведенного лечения изменилось соотношение лиц с различным уровнем интерлейкина-6. Как видно из рисунка 2, в основной группе увеличилось число лиц с нормальным содержанием интерлейкина-6 с 22 (21,5%) человек до 78 (76,5%) человек, тогда как в контрольной группе число лиц с нормальным содержанием интерлейкина-6 практически не изменилось и составило лишь 9 (30%) человек.

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, что способствует прогрессированию болезни.

3.1.3. Динамика содержания фактора некроза опухоли- α в плазме больных ревматоидным артритом под влиянием внутривенного лазерного облучения крови

Фактор некроза опухоли- α играет важную роль в патогенезе ревматоидного артрита. Ему отдается главенствующая роль в развитии каскада воспалительных реакций. Фактор некроза опухоли- α , воздействуя на мононуклеарные фагоциты, индуцирует продукцию интерлейкина-1 и интерлейкина-6, обладающих выраженным провоспалительным действием. В связи с этим, нам представлялось важным изучение содержания провоспалительного цитокина ФНО- α в плазме крови больных ревматоидным артритом до и после лечения в обеих обследуемых группах. Распределение больных по содержанию ФНО- α представлено на рисунке 3.

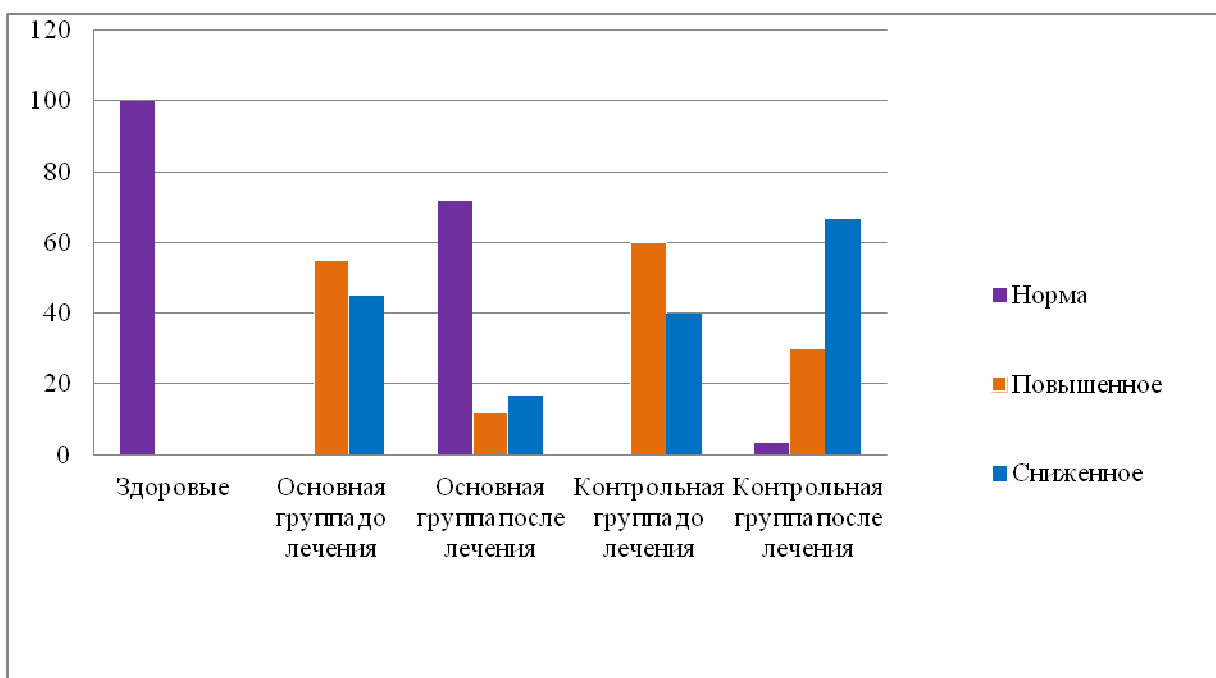


Рис.3 Распределение больных по уровню содержания ФНО- α до и после лечения

Из рисунка 3 видно, что до лечения как в основной, так и в контрольной группе ни у одного больного не наблюдалось нормального содержания фактора некроза опухоли- α в плазме крови. Важно также отметить, что преобладающим было повышенное содержание фактора некроза опухоли - α .

Так повышенное содержание этого цитокина в основной группе наблюдалось у 56 человек (55%), а в контрольной группе у 18 человек (60%), при этом показатели содержания данного цитокина составили соответственно $5,576 \pm 0,223$ пг/мл и $4,641 \pm 0,187$ пг/мл.

Сниженное содержание фактора некроза опухоли- α отмечено нами у 46 исследуемых больных (45%) в основной группе, а в контрольной у 12 (40%) больных ревматоидным артритом, составив соответственно $1,665 \pm 0,231$ пг/мл и $1,830 \pm 0,183$ пг/мл.

Анализ данных содержания фактора некроза опухоли- α после проведенного лечения показал разнонаправленные изменения данного показателя в зависимости от проводимого лечения. Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10

Динамика изменения содержания ФНО- α 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 | | | |
| Больные со сниженной концентрацией ФНО - α | $1,665 \pm 0,231^{###}$ | $2,784 \pm 0,156^{***}$ | $1,830 \pm 0,183^{####}$ | $1,702 \pm 0,108$ |
| Больные с повышенной концентрацией ФНО - α | $5,576 \pm 0,223^{###}$ | $3,1 \pm 0,8^{**}$ | $4,641 \pm 0,187^{###}$ | $3,5 \pm 0,3^{**}$ |
| В целом по группе | $3,678 \pm 0,253^{\#}$ | $2,496 \pm 0,163^{***}$ | $3,274 \pm 0,360$ | $2,031 \pm 0,205^{**}$ |

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; – 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.

Так, в основной группе с исходно сниженной концентрацией ФНО- α после проведенного лечения у больных отмечалось достоверное повышение этого показателя, которое достигло показателя нормы - до лечения $1,665 \pm 0,231$ пг/мл, а после лечения - $2,784 \pm 0,156$ ($p < 0,001$) пг/мл. В контрольной же группе после традиционного медикаментозного лечения нами значимой динамики данного показателя не выявлено - до лечения $1,830 \pm 0,183$ пг/мл и $1,702 \pm 0,108$ пг/мл после лечения ($p > 0,05$).

В обеих исследуемых группах с исходно повышенным содержанием фактора некроза опухоли- α после лечения отмечается достоверное снижение уровня данного цитокина. В основной группе данный показатель снизился с $5,576 \pm 0,223$ пг/мл до $3,1 \pm 0,8$ пг/мл ($p < 0,01$), а в контрольной группе с $4,641 \pm 0,187$ пг/мл до $3,5 \pm 0,3$ пг/мл ($p < 0,01$). Однако обращает на себя внимание, что несмотря на статистически достоверное снижение в обеих группах после лечения содержание фактора некроза опухоли- α оставалось повышенным.

После проведенного лечения, как видно из рисунка 3, в основной группе отмечено появление больных с нормальным содержанием фактора некроза опухоли- α . Так в основной группе после проведенного лечения, нормальное содержание фактора некроза опухоли- α отмечено нами у 73 (71,6%) исследуемых больных, против 1 больного (3,3%) в контрольной группе. Количество пациентов основной группы, с повышенным содержанием фактора некроза опухоли- α после проведенного лечения сократилось, составив 12 (11,8%) человек. В контрольной же группе количество пациентов с повышенным содержанием исследуемого показателя составило 9 (30%) исследуемых больных. В обеих исследуемых группах, после проведенного лечения, изменилось и соотношение больных с исходно сниженной

концентрацией фактора некроза опухоли – α , составив при этом в основной группе 17 пациентов (16,6%), против 20 исследуемых больных (66,7%) контрольной группы.

Увеличение числа больных с нормальным содержанием фактора некроза опухоли- α в обеих группах исследуемых больных после лечения находит свое отражение и в таблице 10. Так, в целом в основной группе, после проведенного лечения отмечается достоверное снижение этого показателя, 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 – α 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 ($p < 0,01$).

Таким образом, 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- α , что способствует уменьшению супрессивного влияния фактора некроза опухоли- α на иммунный ответ, прерыванию каскада воспалительных реакций, чего не наблюдается при применении традиционной медикаментозной терапии.

3.1.4. Динамика содержания интерлейкина-4 в плазме больных ревматоидным артритом под влиянием внутривенного лазерного облучения крови

Интерлейкин - 4 является противовоспалительным цитокином, который ограничивает синтез макрофагами провоспалительных интерлейкина- 1β и фактора некроза опухоли- α , образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота, тем самым препятствуя развитию воспалительного процесса.

Нами были изучено содержание интерлейкина-4 в обеих исследуемых группах до и после лечения. Распределение больных по уровню содержания интерлейкина-4 представлено на рисунке 4.

Как видно из рисунка 4, в обеих исследуемых группах, до лечения, преобладали лица с пониженным содержанием интерлейкина-4. Так в основной группе у 78 (76,5%) человек нами выявлено снижение уровня содержания интерлейкина-4 и у 23 (76,6%) человек в контрольной группе. Низкие показатели интерлейкина-4 свидетельствуют о сниженном иммунном ответе и об отсутствии ингибирования воспаления у данной категории больных.

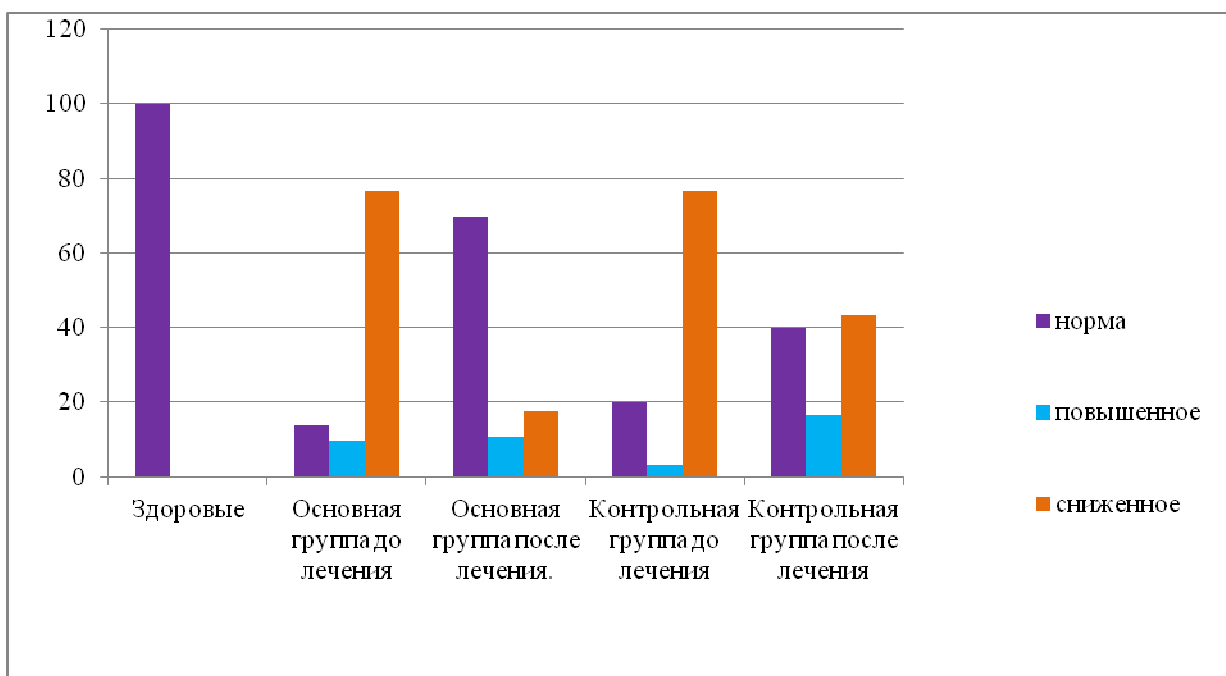


Рис. 4. Распределение больных по уровню содержания интерлейкина-4 до и после лечения

Повышенное содержание этого цитокина отмечено нами в основной группе у 10 человек (9,8%), в контрольной группе лишь у одного (3,3%) больного. Высокий уровень интерлейкина-4 также говорит о низком иммунном ответе, что способствует прогрессированию воспалительного процесса при ревматоидном артрите.

Нормальное содержание интерлейкина-4 в основной группе выявлено у 14 больных (13,7%), а в контрольной группе у 6 (20%) человек.

Из рисунка 4 видно, что после проведенного лечения как в основной, так и в контрольной группе увеличивается число больных с нормальным содержанием интерлейкина-4 в плазме крови. Так, в основной группе после лечения количество пациентов с нормальным содержанием интерлейкина - 4 возросло с 14 человек (13,7%) до 71 (69,7%), а в контрольной группе с 6 человек (20%) до 12 человек (40%). После лечения число больных с пониженным содержанием интерлейкина - 4 в основной группе снизилось с 78 человек (76,5%) до 18 человек (17,6%), в контрольной группе с 23 (76,6%) до 13 человек (43,3%). Повышенное содержание этого цитокина после лечения в основной группе нами отмечено у 11 человек (10,7%) против 10 человек (9,8%) до лечения. В контрольной группе после лечения повышенный уровень интерлейкина - 4 выявлен у 5 человек (16,7%) против одного человека (3,3%) до лечения.

Для определения влияния проводимого лечения на динамику показателя интерлейкина-4 у больных ревматоидным артритом, нами изучен этот показатель до и после лечения. Данные приведены в таблице 11.

Таблица 11

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

| Группы пациентов | До лечения | После лечения |
|-------------------------|-----------------------------|----------------------|
| Здоровые | 4,4±0,2 пг/мл | |
| Основная группа | 4,021±0,071 | 4,361±0,109** |
| Контрольная группа | 3,886±0,064 ^{####} | 4,847±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.

Исследование уровня интерлейкина-4 показало, что уровень его до проведенного 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.

Как видно из таблицы 11, после проведенного курса лазерной терапии 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 говорит 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 интерлейкина-4. Нормализация уровня интерлейкина - 4 способствует ограничению синтеза макрофагами интерлейкина - 1β и ФНО- α , которые являются провоспалительными цитокинами, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте низкоинтенсивного лазерного излучения у больных ревматоидным артритом.

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 - α и повышения содержания противовоспалительного интерлейкина-4, что повышает эффективность комплексной терапии, способствует скорейшему стиханию симптомов заболевания за счет уменьшения процессов воспаления.

3.2. Влияние внутривенного лазерного излучения на динамику уровня лептина в плазме крови больных ревматоидным артритом

Лептин (от греч. leptos - худой) является гормоном, который секретируется адипоцитами - жировыми клетками, и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме.

В последнее время, все больше обсуждается роль лептина в развитии ревматоидного артрита. Предполагают, что лептин может выступать в качестве провоспалительного цитокина при ревматоидном артрите [165]. Высокий уровень лептина в плазме также нередко сопровождается эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом, провоспалительными и протромботическими нарушениями [9].

При наличии воспалительного процесса в суставах, хондроциты способны сами синтезировать лептин, превышение уровня которого стимулирует выработку провоспалительных цитокинов. Кроме того, лептин стимулирует выработку металлопротеиназ в хрящевой ткани и способствует апоптозу хондроцитов [108]. Так как лептин может стимулировать клеточный иммунный ответ с увеличением продукции провоспалительных цитокинов и таким образом запускать каскад воспалительных реакций при ревматоидном артрите, нам представляется важным изучение его содержания в процессе лечения.

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. Уровень распределения лептина у исследуемых больных представлен на рисунке 5. Как видно из рисунка 5 в основной группе до лечения сниженное содержанием лептина было у 51 больного (50%), повышенное у 49 исследуемых пациентов (48%), нормальный уровень отмечен у 2 - х больных

(2%). В контрольной группе эти показатели составили: с пониженной концентрацией – 9 человек (30%), повышенный уровень лептина отмечен нами у 18 больных (60%), нормальные цифры отмечены у 3 (10%) обследуемых пациентов.

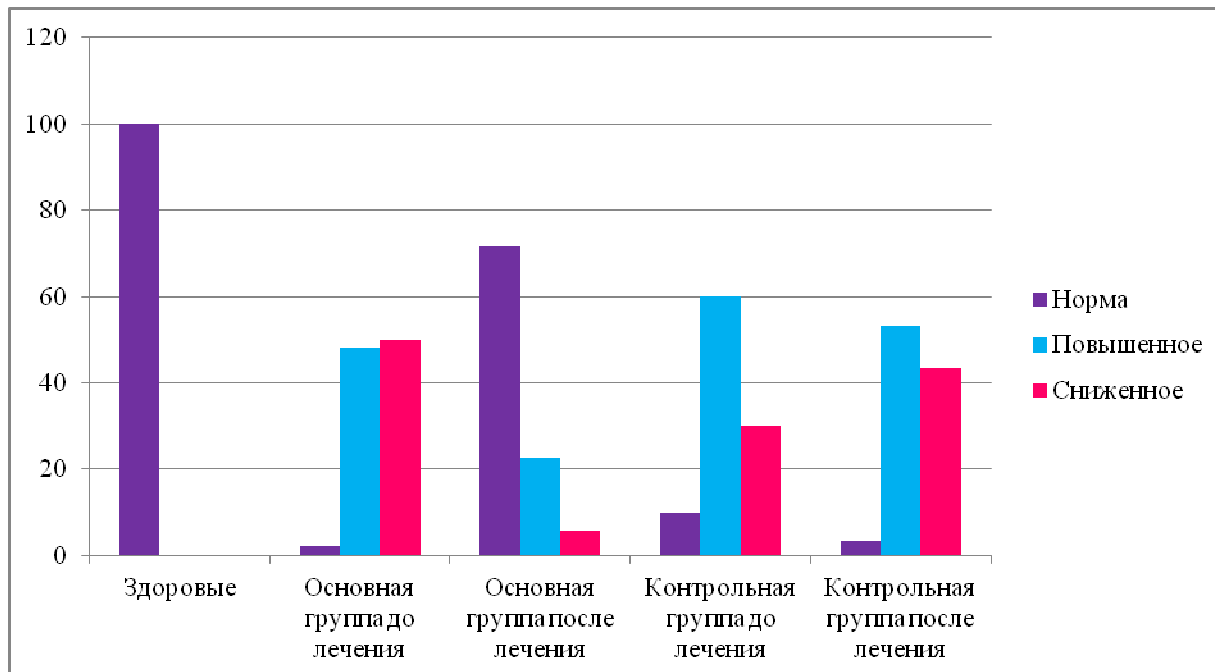


Рис. 5 Распределение больных по уровню содержания лептина до и после лечения

Анализ данных рисунка 5 показывает, что после лечения в основной группе количество больных с нормальными показателями лептина увеличилось до 73 (71,6%) человек, количество больных с повышенной концентрацией сократилось до 23 человек (22,5%), а сниженный уровень лептина отмечен нами у 6 (5,8%) пациентов. В контрольной группе после лечения больные распределились следующим образом: нормальное содержание лептина отмечено нами у одного человека (3,4%); у 16 (53,3%) было повышенное содержание исследуемого показателя и у 13 (43,3%) больных выявлен сниженный уровень лептина.

Динамика содержания лептина в процессе лечения представлена в таблице 12. Данные таблицы 12 свидетельствуют, что исходно до лечения в целом по группам 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 ($p=0,1$) в контрольной группе $10,36 \pm 1,237$ пг/мл ($p < 0,05$).

Таблица 12

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 | $8,825 \pm 0,720$ | $6,900 \pm 0,601^*$ | $10,36 \pm 1,237^\#$ | $8,635 \pm 1,062$ |
| Больные со сниженным содержанием лептина | $2,909 \pm 0,700^{###}$ | $6,421 \pm 0,549^{***}$ | $3,040 \pm 0,589^{###}$ | $3,730 \pm 0,424$ |
| Больные с повышенным содержанием лептина | $15,037 \pm 0,729^{###}$ | $7,477 \pm 0,612^{***}$ | $14,479 \pm 0,677^{###}$ | $12,688 \pm 0,587^*$ |

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

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

Из приведенной выше таблицы видно, что уровень лептина в основной группе после лечения достоверно снизился до значений нормы, составив $6,900 \pm 0,601$ пг/мл ($p < 0,05$). В контрольной же 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 ($p > 0,05$).

При раздельном анализе по группам при наличии исходно повышенного или пониженного содержания лептина в плазме нами также выявлена различная динамика в зависимости от проводимого лечения. Так, в основной группе у лиц с исходно сниженным содержанием лептина после лечения нами отмечено достоверное повышение его концентрации с $2,909 \pm 0,700$ пг/мл до $6,421 \pm 0,549$ пг/мл ($p < 0,001$). В этой же группе лиц с исходно повышенным содержанием исследуемого показателя уровень его после лечения достоверно снизился и достиг нормальных значений - $7,477 \pm 0,612$ пг/мл ($p < 0,001$).

В контрольной же группе у лиц с исходно сниженным содержанием лептина после медикаментозной терапии уровень его существенно не изменился и не достиг показателя нормы - $3,730 \pm 0,424$ пг/мл ($p > 0,05$). В этой же группе с исходно повышенным содержанием лептина в плазме крови после лечения нами отмечено достоверное снижение этого показателя с $14,479 \pm 0,677$ до $12,688 \pm 0,587$ пг/мл ($p < 0,05$), но уровня нормальных значений оно не достигло.

Исходя из вышеприведенного, можно сделать заключение, что включение в комплексную терапию внутривенного лазерного облучения крови, приводит к достоверному снижению содержания лептина в плазме крови, который является не только гормоном жировой ткани, но и провоспалительным цитокином.

Таким образом, полученные нами данные, а также учитывая литературные данные о способности лептина стимулировать секрецию таких провоспалительных цитокинов как интерлейкин- 1β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α , повышение уровня которых играют большую роль в развитии каскада воспалительных процессов при ревматоидном артрите, позволяет нам говорить о том, что нормализация содержания лептина сопровождается торможением воспалительного процесса при ревматоидном артрите.

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

Гликозаминогликаны - линейные отрицательно заряженные гетерополисахариды. Гликозаминогликаны являются обязательным компонентом межклеточного матрикса. При ревматоидном артрите происходит деструкция хряща, матрикс теряет гликозаминогликаны. Метаболизм протеогликанов и ГАГ изменяется уже на самых ранних этапах повреждения суставного хряща. Потеря протеогликанов приводит к разволокнению и расщеплению матрикса, изменению процессов диффузии в нем метаболитов, дегидратации, дезорганизации и разрыву коллагеновых волокон.

Нами было исследовано содержание гликозаминогликанов (ГАГ) в сыворотке крови в обеих группах до и после лечения. Распределение больных по содержанию гликозаминогликанов в сыворотке крови представлено на рисунке 6.

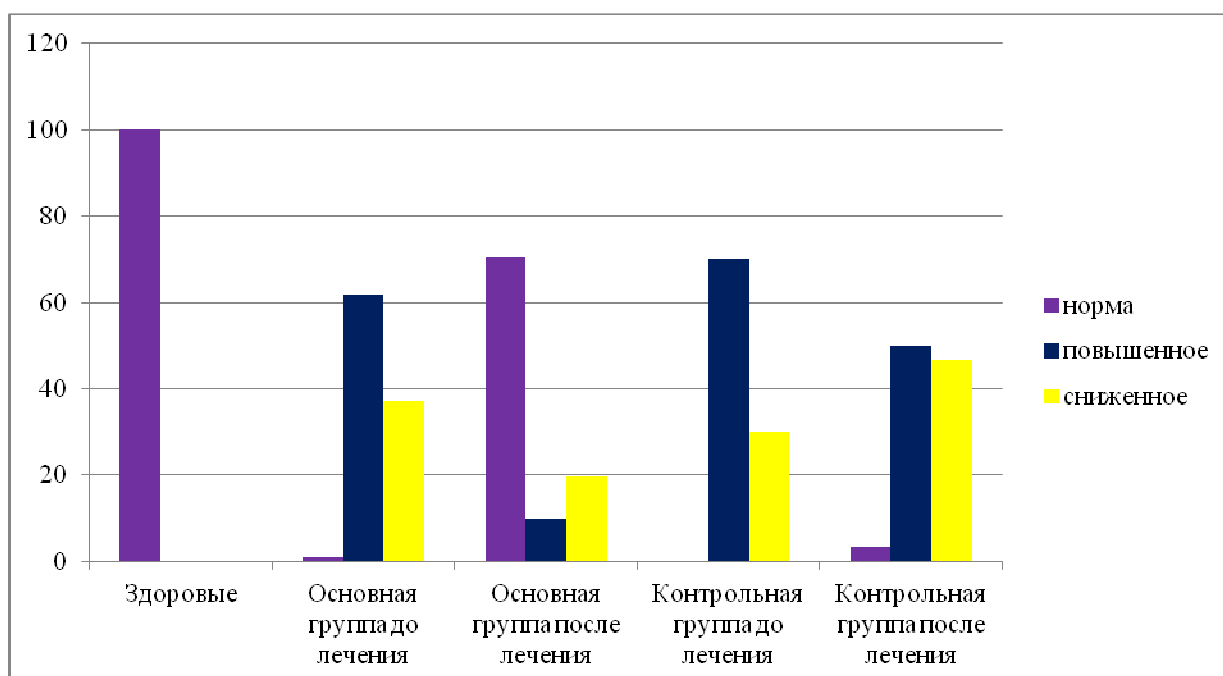


Рис. 6 Динамика содержания гликозаминогликанов до и после лечения

Как видно из рисунка 6, у большинства больных в обеих группах до лечения отмечается повышенное содержание гликозаминогликанов в сыворотке крови. В основной группе больных с повышенным уровнем гликозаминогликанов было 63 пациента (61,7%), сниженное содержание гликозаминогликанов нами было отмечено у 38 (37,2%) человек. Нормальный уровень данного показателя, определялся только лишь у одного пациента (1%).

В контрольной группе больных с нормальными показателями гликозаминогликанов нами выявлено не было. Повышенный уровень гликозаминогликанов до лечения в контрольной группе отмечался у 21 человека (70%), сниженное содержание у 9 человек (30%).

После проведенного лечения в основной группе увеличилось количество больных с нормальным уровнем гликозаминогликанов в сыворотке крови до 72 человек (70,5%) и уменьшилось с пониженным содержанием до 20 (19,6%) человек. Количество больных с повышенным содержанием гликозаминогликанов в этой группе после лечения значительно уменьшилось и составило 10 человек (9,9%). Таким образом, после лечения в основной группе, перераспределение больных произошло преимущественно за счет снижения количества больных с исходно повышенным содержанием гликозаминогликанов.

В контрольной же группе после лечения, больные распределились следующим образом: повышенное содержание гликозаминогликанов отмечено нами у 15 больных (50%), пониженное у 14 исследуемых пациентов (46,6%). Только лишь у 1 (3,4%) исследуемого больного из контрольной группы после проведенного традиционного лечения отмечался нормальный уровень гликозаминогликанов. Приведенные данные свидетельствуют, что в контрольной группе после лечения существенной динамики в соотношении больных с различным уровнем содержания гликозаминогликанов не произошло.

Для изучения влияния внутривенного лазерного облучения крови на содержание гликозаминогликанов нами определялся уровень гликозаминогликанов до и после лечения. Данные представлены в таблице 13.

Таблица 13.

Динамика содержания гликозаминогликанов в сыворотке крови в процессе лечения

| Группы пациентов | До лечения | После лечения |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|
| Здоровые | 0,48±0,031 | |
| Основная группа | 0,718±0,069 ^{##} | 0,410±0,032 ^{**} |
| Контрольная группа | 1,048±0,168 ^{##} | 0,799±0,138 |

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

[#] $p < 0,05$; ^{##} $p < 0,01$ – различия с группой здоровых.

Как видно из таблицы 13, 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.

Таким образом, 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. Полученные нами данные, позволяют нам считать, что нормализация содержания гликозаминогликанов, оказывает благотворное влияние на функциональное состояние хряща, так как гликозаминогликаны совместно с коллагеновыми волокнами обеспечивают устойчивость хряща к различным внешним воздействиям.

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

Активность заболевания рассчитывали по индексу DAS28 (disease activity score). Индекс DAS28 - это критерий оценки активности заболевания при ревматоидном артрите. Значение индекса рассчитывается по математической формуле, которая включает 28 припухших и болезненных суставов, скорость оседания эритроцитов (маркер системного воспаления) и общую оценку состояния здоровья больным (оценивается по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале, которая представляет собой линию между двумя точками, отражающими «очень хорошее» и «очень плохое» состояние). С помощью индекса DAS28 можно оценить динамику активности заболевания под влиянием проводимого лечения.

На рисунке 7 представлено распределение исследуемых больных ревматоидным артритом по степени активности заболевания. Как видно из рисунка 7, в обеих обследуемых группах до лечения преобладали больные со второй и третьей степенью активности. В основной группе число больных со второй степенью активности составило 27 человек (26,4%), а с третьей-75 (73,6%) человек. В контрольной группе вторая степень активности

отмечалась у 14 (46,7%) человек, третья степень активности у 16 человек (53,3%).

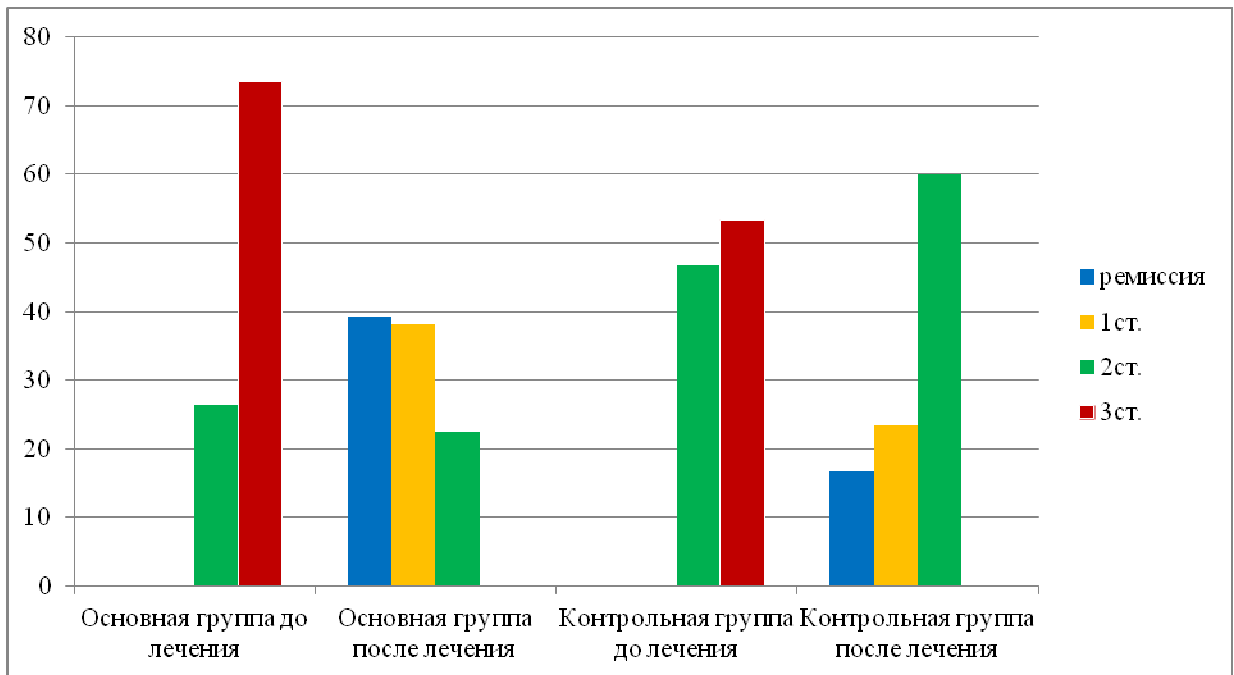


Рис. 7 Распределение больных по степени активности ревматоидного артрита до и после лечения

Нами была исследована динамика индекса DAS28 в обеих обследуемых группах до и после лечения. Данные представлены в таблице 14.

Таблица 14

Динамика индекса DAS28 в процессе лечения

| Группы пациентов | До лечения | После лечения |
|--------------------|-------------|---------------|
| Основная группа | 5,792±0,079 | 2,763±0,067** |
| Контрольная группа | 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 14 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 $2,763 \pm 0,067$ ($p < 0,001$), что соответствует первой степени активности. В контрольной же группе, нами также отмечено снижение активности заболевания, которое является статистически значимым, но показатели эти составляют $3,232 \pm 0,133$ ($p < 0,001$), 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.

3.5. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на показатели оценки здоровья HAQ до и после лечения.

Результаты, полученные нами с помощью опросника HAQ до и после проведенного исследования представлены в таблице 15. Как видно из таблицы 15 уровень HAQ 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 15

Динамика показателя НАQ в процессе лечения

| Группы пациентов | До лечения | После лечения |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Здоровые | 0,2±0,014 | |
| Основная группа | 1,6±0,062 ^{##} | 0,7±0,042 ^{**} |
| Контрольная группа | 1,7±0,056 ^{##} | 1,2± 0,046 ^{**} |

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

[#] $p < 0,05$; ^{##} $p < 0,001$ – 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.

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

Критерием эффективности лечения является анализ клинических симптомов заболевания и их динамика под влиянием проводимого лечения. У всех обследованных больных для проведения сравнительного анализа эффективности лечения оценивалась динамика основных клинических проявлений ревматоидного артрита.

Нами проанализированы сроки уменьшения или исчезновения следующих клинических симптомов, характерных для обострения воспалительного процесса при ревматоидном артрите: боль в пораженных суставах, продолжительность утренней скованности, ограничение объема движений в пораженных суставах, деформации суставов, симптом поперечного сжатия кистей, общая слабость.

При поступлении у всех больных основной и контрольной группы отмечался болевой синдром в суставах, утренняя скованность отмечалась у 112 человек, симптом поперечного сжатия кистей – у 104 человек, ограничение объема движения – у 78 человек, деформация – у 96 человек.

Как видно из таблицы 16 динамика основных клинических проявлений ревматоидного артрита имеет разнонаправленную картину в основной и контрольной группах. Так, после завершения курса лечения в основной группе больных только лишь у 3-х (2,9%) больных сохранялась боль в пораженных суставах, тогда как в контрольной группе болевой синдром сохранялся у 8 (26,6%) человек.

Помимо болевого синдрома другим клиническим проявлением ревматоидного артрита, оказывающим влияние на качество жизни больного, является утренняя скованность. Анализ данных таблицы 16 свидетельствует, что включение в комплексную терапию лазерного излучения сопровождается достоверным уменьшением числа больных, у которых сохраняется этот симптом. Если до лечения в основной группе утренняя скованность

отмечалась у 97 больных, то после лечения всего лишь у 7 (7,2%) больных и время продолжительности ее значительно сократилось.

В то же время в контрольной группе после лечения утренняя скованность продолжала сохраняться у 13 (52%) из 25 пациентов, то есть практически у каждого второго больного.

Таблица 16

Динамика клинических симптомов у больных ревматоидным артритом

| Сроки исследования | Группа больных | Количество больных, % | | | | | |
|--------------------|----------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------|------------|----------------|-----------------------------------|
| | | Симптом | | | | | |
| | | Болевой синдром | Утренняя скованность | Ограничение объема движений | Деформации | Общая слабость | Симптом поперечного сжатия кистей |
| До лечения | Осн. | 102 (100%) | 97 (100%) | 58 (100%) | 74 (100%) | 96 (100%) | 83 (100%) |
| | Контр. | 30 (100%) | 25 (100%) | 20 (100%) | 22 (100%) | 24 (100%) | 21 (100%) |
| 3-4 день терапии | Осн. | 85 (83,3%) | 87 (89,6%) | 47 (81%) | 66 (89,1%) | 75 (78,1%) | 74 (89,1%) |
| | Контр. | 25 (83,3%) | 21 (84%) | 15 (75%) | 17 (77,2%) | 17 (70,3%) | 15 (62,5%) |
| 7-8 день терапии | Осн. | 38 (37,2%) | 41 (42,2%) | 24 (41,3%) | 47 (63,5%) | 21 (21,8%) | 27 (32,5%) |
| | Контр. | 19 (63,3%) | 17 (68%) | 11 (55%) | 14 (63,6%) | 10 (41,6%) | 10 (41,6%) |
| После лечения | Осн. | 3 (2,9%) | 7 (7,2%) | 7 (12%) | 16 (21,6%) | 0 | 10 (12%) |
| | Контр. | 8 (26,6%) | 13 (52%) | 8 (40%) | 10 (45,5%) | 4 (16,6%) | 8 (33,3%) |

В основной группе больных по сравнению с контрольной группой после лечения также в значительно меньшем проценте случаев отмечались и другие клинические проявления ревматоидного артрита. Так в основной группе

всего у 7 (12%) человек сохранялось ограничение объема движений; у 16 (21,6%) человек отмечалось наличие деформаций суставов; симптом поперечного сжатия кистей отмечен у 10 (12%) больных, а в контрольной группе аналогичные показатели составили соответственно 8 (40%) человек, 10 (45,4%) человек и 8 (33,3%) человек.

Данные таблицы 16 показывают также, что к 7-8 дню терапии в основной группе только у 38 (37,2%) больных сохранялся болевой синдром в суставах, а утренняя скованность у 41 (42,2%) человека, тогда как в контрольной группе эти показатели составили соответственно 19 человек (63,3%) и 17 (68%) человек.

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют заключить, что применение внутривенного лазерного облучения крови в комплексной терапии ревматоидного артрита сопровождается более ранними сроками купирования основных клинических проявлений заболевания.

В качестве инструмента оценки эффективности проводимого лечения в настоящее время в медицине широко используется изучение качества жизни. Качество жизни, являясь интегральной характеристикой различных сфер функционирования человека, основано на субъективном восприятии и в медицинском понимании этого термина всегда связано со здоровьем. Оно является одним из ключевых понятий современной медицины, позволяющих проводить анализ составляющих жизнедеятельности человека в соответствии с критериями Всемирной Организации Здравоохранения.

Для оценки качества жизни больных ревматоидным артритом наиболее часто используют национальные валидированные версии общих опросников SF-36 и специфического HAQ (Health Assessment Questionnaire), который дает возможность количественной оценки функционального статуса больных ревматоидным артритом. HAQ включает 20 вопросов, относящихся к активности пациента в повседневной жизни, сгруппированных в 8 шкал по 2 – 3 вопроса в каждой. Для каждого вопроса выбран 4-х уровневый ответ со

счетом от 0 до 3, где более высокий счет показывает большие функциональные ограничения.

Эффект терапии может считаться отсутствующим при разнице значений HAQ до и после лечения $< 0,22$ баллов, умеренному клиническому улучшению соответствуют показатели $0,22 < \text{HAQ} < 0,36$. Эффект терапии может считаться хорошим, если $0,36 < \text{HAQ} < 0,80$. Выраженному клиническому улучшению (очень хорошему эффекту) соответствуют изменения $\text{HAQ} > 0,80$ баллов.

Изучение качества жизни до лечения у больных ревматоидным артритом, проведенное нами с помощью опросника HAQ, показало снижение качества жизни по сравнению с группой здоровых лиц (таблица 17). Полученные данные свидетельствуют, что как в основной, так и в контрольной группах преобладали больные с умеренным и выраженным нарушением жизнедеятельности. Так до лечения значения индекса HAQ, соответствующие умеренному нарушению функциональной способности (1,1 – 2,0), выявлены нами у 58 (56,8%) больных основной группы и у 16 (53,4%) больных контрольной группы, а выраженные нарушения, соответствующие значению показателя HAQ 2,1 – 3,0, отмечались соответственно у 28 (27,4%) больных и у 9 (30%) больных. Наименьшее число больных было с минимальными нарушениями функциональности способности – 16 (15,6%) человек в основной группе и 5 (16,6%) человек в контрольной группе.

Динамика показателя НАQ до и после лечения

| Показатель НАQ | 0-1,0 (минимальное) | | 1,1-2,0 (умеренное) | | 2,1-3,0 (выраженное) | |
|-----------------------|------------------------|-------------------|------------------------|-------------------|-------------------------|------------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Основная группа | 16 чел (15,6%) | 77 чел (75,5%) | 58 чел (56,8%) | 25 чел (24,5%) | 28 чел (27,4%) | 0 чел |
| Контрольная группа | 5 чел (16,6%) | 7 чел (23,4%) | 16 чел (53,4%) | 21 чел (70%) | 9 чел (30%) | 2 чел (6,6%) |

Анализ данных показателя НАQ, полученных нами после проведенного лечения (таблица 17) показал, что только в группе больных, получавших курс внутривенной лазерной терапии, отмечается достоверное снижение числа больных с выраженным и умеренным нарушением функциональной активности. Так, в основной группе больных из 28 человек с выраженными нарушениями жизнедеятельности после проведенного курса ВЛОК, ни у одного из них показатель НАQ не соответствовал значению “выраженное” нарушение функциональной способности, тогда как в контрольной группе из 9 человек у 2 (6,6%) больных после лечения сохранялись показатели выраженного нарушения функциональной способности.

Кроме того, в основной группе больных с умеренными нарушениями функциональной способности, после лечения нами также выявлена выраженная положительная динамика показателя НАQ. Умеренные признаки функциональной способности в этой группе после лечения отмечены нами у 25 (24,5%) человек, а в контрольной группе этот показатель отмечался у 21 (70%) человека.

Из приведенных в таблице 17 данных видно, что после проведенного лечения в основной группе имеется достоверное увеличение числа больных с минимальными нарушениями функциональными способностями с 16 (15,6%)

до 77 (75,5%) человек, тогда как в контрольной группе число больных практически не изменилось – 5 (16,6%) до лечения и 7 (23,4%) после лечения.

Таким образом, анализ полученных нами данных позволяет заключить, что применение внутривенного лазерного облучения крови в комплексной терапии ревматоидного артрита сопровождается не только более ранними сроками купирования основных клинических проявлений заболевания, но и достоверным улучшением качества жизни по данным опросника HAQ.

В качестве примера клинической эффективности включения курса внутривенного лазерного облучения крови в лечение больных ревматоидным артритом приводим следующее наблюдение.

Наблюдение 1 (выписка из истории болезни № 897) Больной А., 46 лет. Поступил в ревматологическое отделение с жалобами на боли в мелких суставах кистей, лучезапястных, плечевых, голеностопных суставов, «воспалительного» ритма, припухлость суставов, ограничение объема движений в них из-за болей, скованность, длящаяся в течение дня, общую слабость. Начало заболевания около полугода назад, когда появились боли, ограничение движений, припухание мелких суставов кистей.

Больным себя считает с 2012 года, когда после оперативного вмешательства по поводу грыжи диска L₅-S₁ стал отмечать выше перечисленные жалобы. При обследовании был верифицирован диагноз “Ревматоидный артрит”, по поводу которого больной амбулаторно принимает метотрексат в дозе 10 мг в неделю. Периодически, для купирования болевого синдрома принимает найз 100 мг 2 р/день.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести. Цвет кожных покровов бледно-розовый. Периферические лимфоузлы не увеличены.

Status localis-дефигурация проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых, лучезапястных, голеностопных суставов за счет экссудативно-пролиферативных изменений. Пальпация суставных щелей болезненная. Симптом поперечного сжатия кистей положительный. Объем

движений в суставах ограничен. Гипотрофия межкостных мышц. ВАШ-80 баллов.

В легких – везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 16 в 1 мин. Сog-тоны: I тон приглушен, ритм правильный. ЧСС- 71 уд в 1 мин. АД 120/80 мм.рт.ст.

Живот мягкий, безболезненный. Печень не выходит из под края реберной дуги. Размеры печени по Курлову 9-8-7 см. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Общий анализ крови: Eг- $3,85 \times 10^{12}$ /л; Hb-122г/л; Ht-35,8%, Lc- $9,3 \times 10^9$ /л; Tг- 273×10^9 /л, СОЭ- 25 мм/час.

Общий анализ мочи без патологических изменений.

Биохимический анализ крови: РФ-21ед, СРБ-+++.

Исследование АЦЦП (25.09.12г.) АЦЦП-165 Ед/мл.

R⁰-гр. кистей рук: эпифизарный остеопороз, сужение суставных щелей, склерозирование суставных поверхностей, экзостозы оснований фаланг Ix пальцев, кистовидные просветления в дистальных эпифизах костей предплечий, в костях запястий, головках пястных костей. Заключение: Ревматоидный артрит.

При исследовании уровня цитокинов обнаружено преобладание провоспалительных (интерлейкин - 1 β , интерлейкин – 6, фактор некроза опухоли - α) над противовоспалительными (интерлейкин - 4): ИЛ-1 β - 2,153 пг/мл; ФНО- α – 4,845 пг/мл; ИЛ – 6 – 4,565; ИЛ – 4 – 4,061 пг/мл. Уровень лептина до лечения составил – 8,120 пг/мл. Уровень гликозаминогликанов – 3,200 г/л. Индекс DAS28 до лечения составил – 5,2. При проведении анкетирования для оценки показателя HAQ, уровень его составил 2,5, что соответствует выраженным нарушениям жизнедеятельности.

Больному наряду с медикаментозной терапией был назначен курс внутривенного лазерного облучения крови в течение 10 дней с чередованием через день излучающих головок КЛ – ВЛОК с длиной волны 635 нм, мощностью на выходе одноразового световода 1,5 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, без выходных.

К четвертой процедуре больной стал отмечать снижение интенсивности болевого синдрома, уменьшение припухлости пораженных суставов, увеличение объема движений в пораженных суставах. К окончанию курса лечения боли в суставах полностью исчезли, объем движений в суставах значительно увеличился, стал свободнее. Деформации суставов практически отсутствовали; утренней скованности в суставах больной к моменту окончания курса лазерной терапии не отмечал, стал активнее. ВАШ – 30 баллов.

После лечения в общем анализе крови отмечена положительная динамика в виде уменьшения количества лейкоцитов с $9,3 \times 10^9/\text{л}$ до $6,6 \times 10^9/\text{л}$ и снижения СОЭ с 25 мм/час до СОЭ 5 мм/час.

В биохимическом анализе крови отмечено снижение уровня РФ с 21е до 9е и СРБ с +++ до СРБ +.

При исследовании системы цитокинов после проведенного лечения, нами отмечено снижение уровня провоспалительных и повышение уровня противовоспалительных цитокинов: ИЛ- 1β – 1,206 пг/мл; ФНО- α – 2,647 пг/мл; ИЛ-6 – 1,798 пг/мл; ИЛ-4 – 4,214 пг/мл. Уровень лептина составил – 6,974 пг/мл, а гликозаминогликанов – 0,370 г/л.

Индекс DAS28 после проведенного лечения у данного больного составил 1,59 против исходного 5,2. Показатель оценки здоровья HAQ снизился с 2,5 до 1,0, что соответствует минимальным нарушениям жизнедеятельности.

Как видно из приведенного наблюдения, комплексное лечение с применением внутривенной лазерной терапии сопровождалось более быстрым купированием болевого синдрома, устранением дисбаланса в системе про- и противовоспалительных цитокинов со снижением содержания провоспалительных и увеличением противовоспалительных

цитокинов, уменьшением содержания лептина и повышением уровня гликозаминогликанов. Комплексное лечение сопровождалось также достоверным снижением активности заболевания, улучшением общего состояния и в конечном итоге значительным улучшением качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ревматоидный артрит является одним из самых распространенных заболеваний, поражающих опорно-двигательную систему. Среди ревматических заболеваний ревматоидный артрит относится к категории не только частых, но и наиболее важных в социальном и медицинском аспекте заболеваний, о чём свидетельствует статистика временной и стойкой нетрудоспособности, как в нашей стране, так и за рубежом [41, 50]. Социальная значимость ревматоидного артрита чрезвычайно велика, так как заболевание имеет тенденцию к всё большему распространению в мире [42, 54, 76, 8, 153, 163].

Прогрессирующее течение ревматоидного артрита быстро приводит к нарушению функций суставов и снижению трудоспособности; сравнительно большая распространённость, поражение лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста, значительные денежные затраты определяют социальную значимость для больных и общества в целом [77].

Несмотря на то, что на сегодняшний день нет единого мнения, что же является пусковым механизмом развития данного заболевания, известно, что в патогенезе РА участвуют иммунные механизмы. Причина иммунологических нарушений до сих пор не ясна [137]. Полагают, что синовиальная оболочка абсолютно проницаема для синовиальной жидкости, что и позволяет антигенам свободно проникать в полость сустава, прикрепляться к клеточным поверхностям, инициируя их повреждение и последующее развитие воспалительного процесса. Основными медиаторами воспаления являются цитокины [90]. Многочисленными исследованиями установлено, что в основе патогенеза РА лежат два тесно взаимосвязанных процесса: антиген-специфическая активация Т-лимфоцитов, а также возникновение дисбаланса между гиперпродукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с преобладанием синтеза первых над вторыми [62].

Кроме того, в последнее время, все большее внимание уделяется гормону жировой ткани – лептину. Полагают, что он выступает в качестве провоспалительного цитокина и играет немаловажную роль в патогенезе ревматоидного артрита.

Роль лептина, как провоспалительного цитокина и его участие в воспалительном процессе при ревматоидном артрите, на сегодняшний день остается практически не изученной, в отличие от заболеваний сердечно-сосудистой системы, где показано участие лептина, как гормона жировой ткани, в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Это обуславливает необходимость изучения роли лептина в патогенезе и развитии ревматоидного артрита.

Прогрессирующая деструкция суставов, является одной из характерных черт, сопровождающих течение ревматоидного артрита. Развитие деструктивных изменений приводит к стойкой функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата. Одним из характерных признаков деструкции хряща является потеря матриксом гликозаминогликанов [44]. Потеря протеогликанов приводит к разволокнению и расщеплению матрикса, изменению процессов диффузии в нем метаболитов, дегидратации, дезорганизации и разрыву коллагеновых волокон [3, 43].

Учитывая роль и значение протеогликанов в развитии деструктивных изменений в суставе, весьма актуальным представляется изучение динамики протеогликанов у больных ревматоидным артритом.

Медикаментозная терапия ревматоидного артрита с использованием базисных препаратов, а также генно-инженерных биологических препаратов сопровождается не только развитием ряда тяжелых побочных эффектов, но и финансово обременительна.

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 кардиологии, гастроэнтерологии, в лечении гнойных ран. Литературные данные свидетельствуют о том, что лазерное излучение оказывает противовоспалительный эффект, активизирует иммунную систему, улучшает реологические свойства крови. 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.

Для решения поставленных задач было обследовано 132 больных ревматоидным артритом. Исследуемые больные были разделены на 2 группы: основную (102 человека) и контрольную (30 человек). Пациенты контрольной группы получали только традиционную медикаментозную терапию, включающую прием базисных противовоспалительных препаратов (метотрексат в дозе 15 мг в неделю), фолиевую кислоту 5 мг/нед, нестероидные противовоспалительные препараты (мовалис 15 мг/сут). Больные основной группы, помимо медикаментозной терапии получали курс внутривенной лазерной терапии.

У всех больных в динамике проводился контроль клинических и лабораторных показателей, показателей цитокинового профиля, лептина, уровня гликозаминогликанов, оценивалось качество жизни.

Известно, что в патогенезе ревматоидного артрита, большая роль принадлежит цитокинам. Цитокины представляют собой группу гликолизированных полипептидов средней молекулярной массы, которые продуцируются различными типами клеток и являющиеся медиаторами межклеточных взаимодействий при иммунном ответе, гемопоэзе, воспалении, пролиферации а также межсистемных взаимодействий. Нарушение равновесия между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами, с гиперпродукцией провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) цитокинов, запускает каскад воспалительных реакций в суставе, способствующих прогрессированию заболевания, поэтому изучение цитокиновой системы представляется актуальным в современной ревматологии.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что до лечения у больных основной и контрольной групп по сравнению с группой здоровых лиц преобладали больные с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов. Так, в обеих обследованных группах до лечения содержание интерлейкина-1 β превышало показатель нормы и составило в основной группе $2,215 \pm 0,188$ пг/мл ($p < 0,05$), а в контрольной - $1,847 \pm 0,210$ пг/мл;

Уровень интерлейкина-6 до лечения также достоверно превышал показатель нормы и в основной группе он составил $3,317 \pm 0,384$ пг/мл ($p < 0,01$), а в контрольной группе этот уровень был равным $3,829 \pm 1,097$ пг/мл; уровень провоспалительного интерлейкина фактора некроза опухоли – α превысил показатель нормы как в основной, так и в контрольной группе, составив соответственно $3,678 \pm 0,253$ ($p < 0,05$) пг/мл и $3,274 \pm 0,360$ пг/мл.

При изучении содержания противовоспалительного интерлейкина – 4 у больных ревматоидным артритом в сравнении с группой здоровых нами выявлено достоверное снижение содержания этого цитокина, которое в

основной группе составило $4,021 \pm 0,071$ пг/мл ($p=0,01$), и в контрольной группе $3,886 \pm 0,064$ пг/мл ($p < 0,02$), при норме $4,4 \pm 0,2$ пг/мл.

Таким образом, мы можем констатировать, что у больных ревматоидным артритом развивается дисбаланс в системе про – и противовоспалительных цитокинов с преобладанием секреции провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) и снижением секреции противовоспалительного цитокина (ИЛ-4). Наши данные совпадают с данными других авторов.

В зависимости от проводимой терапии у больных основной и контрольной группы отмечалась различная динамика показателя содержания интерлейкина-1 β . В основной группе больных после лечения нами установлено достоверная нормализация показателя интерлейкина-1 β (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 β нами не отмечены (до лечения $1,847 \pm 0,210$ пг/мл и $1,787 \pm 0,254$ пг/мл после лечения ($p > 0,05$)).

Динамика содержания интерлейкина – 6 имела однонаправленный характер с динамикой интерлейкина-1 β . Так, в основной группе после лечения содержание интерлейкина-6 достоверно снизилось до значения нормы и составило $1,819 \pm 0,277$ пг/мл ($p < 0,01$), тогда как в контрольной группе снижение содержания интерлейкина-6 не только не достигло значения нормы, но и было статистически недостоверным - $2,045 \pm 0,464$ пг/мл ($p > 0,05$).

Исходно повышенный уровень фактора некроза опухоли - α после лечения в обеих группах больных достоверно снизился и достиг значения нормы, составив в основной группе $2,496 \pm 0,163$ пг/мл ($p < 0,001$) и в контрольной группе $2,031 \pm 0,205$ пг/мл ($p < 0,01$).

Исследование уровня интерлейкина - 4 показало, что уровень его до проведенного 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. После лечения содержание интерлейкина-4 достоверно увеличилось в обеих

исследуемых группах до значений характерных для здоровых людей, составив соответственно $4,361 \pm 0,109$ пг/мл ($p < 0,01$) и $4,847 \pm 0,168$ ($p < 0,001$).

Суммируя результаты полученных нами данных о влиянии внутривенного лазерного облучения крови на содержание цитокинов у больных ревматоидным артритом, мы можем заключить, что 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 - α и повышения содержания противовоспалительного интерлейкина-4, что повышает эффективность комплексной терапии, способствует скорейшему стиханию симптомов заболевания за счет уменьшения процессов воспаления, тогда как только медикаментозная терапия сопровождается лишь частичным устранением дисбаланса в системе цитокинов.

Современное представление о патогенезе ревматоидного артрита не ограничивается только лишь нарушением баланса в концентрации противовоспалительных и провоспалительных цитокинов. В настоящее время в патогенезе ревматоидного артрита придается значение и лептину, который рассматривается не только как гормон жировой ткани, но и как провоспалительный цитокин, способствующий развитию воспаления в тканях сустава [150]. Доказано, что образование лептина увеличивается под влиянием ФНО- α [128]. В последнее время появляется все больше данных, свидетельствующих о пагубном воздействии лептина на суставной хрящ. Лептин подавляет рост хондроцитов и индуцирует выработку интерлейкина- 1β (ИЛ- 1β), а также металлопротеиназы. Это указывает на катаболическое воздействие лептина на метаболизм хондроцита, что может способствовать деструкции хряща.

Данные, которые были получены нами в ходе исследования, свидетельствуют о том, что до лечения уровень лептина как в основной, так и

в контрольной группе был повышен и составил $8,825 \pm 0,720$ пг/мл и $10,36 \pm 1,237$ пг/мл соответственно. После проведенного лечения в основной группе, где больные получали курс внутривенной лазерной терапии уровень лептина 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 до $8,635 \pm 1,062$ пг/мл, однако это снижение было статически недостоверным и оно не достигло нормальных величин

Исходя из данных нашего исследования, можно сделать заключение, что при включении в комплексное лечение больных ревматоидным артритом внутривенного лазерного облучения крови происходит снижение уровня такого провоспалительного цитокина, как лептин, что по нашему мнению способствует устранению воспалительного процесса.

Одним из факторов, способствующих деструкции хряща при ревматоидном артрите, является снижение содержания в нем гликозаминогликанов, и как следствие повышение их концентрации в сыворотке крови. Нами проведено исследование содержания гликозаминогликанов в сыворотке крови как до, так и после лечения в обеих исследуемых группах. Уровень гликозаминогликанов до лечения был повышен как в основной, так и в контрольной группе, и достоверно отличался от показателей здоровых: $0,718 \pm 0,069$ ($p < 0,01$) и $1,048 \pm 0,168$ ($p < 0,01$) соответственно.

После проведенного лечения, в основной группе, где пациенты получали курс внутривенного лазерного облучения крови, уровень гликозаминогликанов достоверно снизился до значений нормы и составил $0,410 \pm 0,032$ г/л ($p < 0,001$). В контрольной группе также отмечалось снижение содержания гликозаминогликанов до $0,799 \pm 0,138$ г/л, однако в отличие от основной группы это снижение было не столь существенным, не достигло показателя нормы и носило статистический недостоверный характер.

Таким образом, включение в комплексную терапию больных ревматоидным артритом внутривенного лазерного облучения крови приводит

к достоверной нормализации содержания гликозаминогликанов в сыворотке крови, тогда как только лишь традиционная медикаментозная терапия не сопровождается нормализацией содержания гликозаминогликанов.

Нами проведена оценка влияния внутривенного лазерного облучения крови на активность ревматоидного артрита с помощью индекса DAS28. В обеих обследуемых группах до лечения преобладали больные с третьей степенью активности. В основной группе число больных с третьей степенью активности составило 75 (73,6%) человек, в контрольной группе, третья степень активности была выявлена у 16 человек (53,3%). При этом индекс DAS28 в основной группе до лечения составил $5,792 \pm 0,079$, а в контрольной группе - $5,608 \pm 0,169$. После лечения в обеих группах нами отмечалось снижение индекса DAS28, однако это снижение в основной и в контрольной группах существенно различалось. Так, в основной группе отмечается достоверное снижение индекса DAS28 до $2,763 \pm 0,067$ ($p < 0,001$), что соответствует первой степени активности, тогда как в контрольной группе снижение индекса DAS28 достигло лишь значения $3,232 \pm 0,133$ ($p < 0,001$), что соответствует второй степени активности заболевания.

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.

В качестве инструмента оценки эффективности проводимого лечения в настоящее время в медицине широко используется изучение качества жизни. Для оценки качества жизни больных ревматоидным артритом мы использовали специфический опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire), который дает возможность количественной оценки функционального статуса больных ревматоидным артритом. HAQ включает 20 вопросов, относящихся к активности пациента в повседневной жизни. HAQ имеет 25 возможных значений (0; 0,125; 0,25; 0,375.....3,0).

Значения индекса HAQ от 0 до 0,5 считаются “нормальными” и соответствуют популяционным значениям.

Изучение качества жизни до лечения у больных ревматоидным артритом, проведенное нами с помощью опросника HAQ, показало снижение качества жизни по сравнению с группой здоровых лиц. Так до лечения значения индекса HAQ, соответствующие умеренному нарушению функциональной способности выявлены нами у 58 (56,8%) больных основной группы и у 16 (53,4%) больных контрольной группы и показатель HAQ составил при этом $1,6 \pm 0,062$ и $1,7 \pm 0,056$ соответственно. Выраженные нарушения отмечались соответственно у 28 (27,4%) больных и у 9 (30%) больных.

После проведенного лечения, этот показатель претерпел значительные изменения в основной группе, составив $0,7 \pm 0,042$ ($p < 0,001$), что соответствует минимальным нарушениям жизнедеятельности. В основной же группе, несмотря на достоверное снижение показателя HAQ до $1,2 \pm 0,046$ ($p < 0,001$), значения его по – прежнему соответствовали умеренному нарушению жизнедеятельности, тогда как в основной группе мы отметили минимальное нарушение жизнедеятельности.

Итак, в ходе проведенного исследования нами были получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии ВЛОК на некоторые звенья патогенеза ревматоидного артрита и следовательно, включение внутривенного лазерного облучения крови в комплексную терапию больных ревматоидным артритом является патогенетически обоснованным.

Можно утверждать, что внутривенное лазерное облучение крови в комплексном лечении больных ревматоидным артритом в сравнении с традиционной медикаментозной терапией влияет на некоторые звенья патогенеза:

✓ цитокиновый статус: основная группа – восстановление равновесия между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами; контрольная группа – отсутствие достоверных изменений;

✓ уровень лептина: контрольная группа – отсутствие достоверных изменений уровня лептина; основная группа – статистически достоверное нормализация уровня лептина в плазме крови;

✓ уровень гликозаминогликанов: основная группа – нормализация уровня гликозаминогликанов в сыворотке крови; контрольная – отсутствие достоверной динамики;

✓ клиническая эффективность и качество жизни: основная группа - более выраженная и положительная динамика клинических симптомов и качества жизни в более короткие сроки; контрольная группа - незначительная динамика.

Таким образом, полученные нами в ходе данного исследования результаты позволяют считать, что включение внутривенного лазерного облучения крови в комплексную терапию ревматоидного артрита является патогенетически обоснованным и сопровождается устранением дисбаланса в системе про- и противовоспалительных цитокинов, нормализацией содержания лептина и гликозаминогликанов, более быстрым купированием клинических проявлений заболевания и улучшением качества жизни больных. Кроме того, внутривенное лазерное облучение крови на сегодняшний день является высокоэффективным, доступным, финансово малозатратным методом, который должен шире использоваться в лечении больных ревматоидным артритом.

ВЫВОДЫ

- 1) Использование внутривенного лазерного облучения крови в комплексной терапии ревматоидного артрита способствует нормализации содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует о иммуномодулирующем действии лазерного излучения.
- 2) Внутривенное лазерное облучение крови способствует нормализации уровня лептина, что говорит о противовоспалительном действии лазерного облучения.
- 3) Установлено нормализующее влияние внутривенного лазерного облучения крови на показатели гликозаминогликанов, в виде нормализации уровня их в сыворотке крови.
- 4) Использование внутривенного лазерного облучения крови в 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, показана 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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азизов, Г.А. Опыт широкого применения лазерного излучения в городской поликлинике / Г.А. Азизов // Лазерная медицина. – 2003. – Т7, №2. – С. 35-36.
2. Алексеева, Л.А. Современные представления о диагностике и лечении остеоартроза / Л.А. Алексеева // Русский медицинский журнал. - 2000. - №9. - С. 377-383.
3. Аметов, А.С. Влияние лептина на регуляцию массы тела / А.С. Аметов, Т.Ю. Демидова, А.Л. Целиковская // Consilium medicum: Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. - 2001. Т2, №3. - С. 309-316.
4. Анасашвили, А.Ц. Гликопротеиды сыворотки крови и мочи / А.Ц. Анасашвили // – М.:Медицина. - 1968. – 227с.
5. Астахова, Т.А. Гликозаминогликаны мочи при системной склеродермии / Т.А. Астахова, Г.М. Балабанова // Тер. арх. - 1980. - №12. - С. 100-105.
6. Багирова, Г. Г. Остеоартроз / Г. Г. Багирова, О. Ю. Майко // - М.:Арнебия. - 2005. – 224с.
7. Байбеков, И.М. Эритроциты в норме, патологии и при лазерных воздействиях / И.М. Байбеков, Р.Ш. Мавлян-Ходжаев и др // – Тверь. – 2008. - 256с.
8. Баранов А.А., Баженова Л.К. Детская ревматология: Руководство для врачей // - М.:Медицина. -2002. - 335с.
9. Беркович, О. А. Лептин и метаболический синдром / О. А. Беркович, Е. И. Баранова, О. Д. Беляева, Е. А. Чубенко // Российский физиологический журнал. -2010. - №10. - С. 945-965.
10. Биохиммак. 40_Citokiny. [электронный ресурс] URL: <http://ru.scribd.com/doc/204430955/40-Citokiny> (дата обращения 25.03.14г.)
11. Бриллиль, Г.Е. Новые данные об изменении структуры биожидкостей под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения / Г.Е. Бриллиль, В.И.

Петросян, Э.А Житнева и др. // Физическая медицина. - 1996. Т5, №1-2. – С. 39-40.

12. Варюшина, Е.А. Изучение механизмов местного иммуностимулирующего действия ИЛ-1 β . Повышение продукции провоспалительных цитокинов в очаге воспаления под влиянием ИЛ-1 β / Е.А. Варюшина, А.С. Котов, С.А. Симбирцев и др. // Иммунология. – 2000. - №4. - С. 45 - 48.

13. Васильев, Н.В. Влияние УФ-когерентного излучения на систему иммунитета / Н.В. Васильев, Т.И. Тарасенко, Т.А. Черных // Тез. докл. всесоюз. конф. по примен. лазеров в медицине. – Красноярск. - 1983.- С. 93.

14. Ведичковский, Б.Т. О патогенетическим направлении изучения влияния факторов окружающей среды на здоровье населения / Б.Т. Ведичковский // Вестник РАМН. – 2004. - №10. - С. 3-8;

15. Вейнберг, А.Я. Функция ганглиозидов и родственных соединений на поверхности мембраны / А.Я. Вейнберг, Н.И. Самохвалов // Усп. биол. хим.- 1974. Т15-С.208-231.

16. Возианов, А.Ф. Цитокины: биологические и противовоспалительные свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, Зак К.П. // Киев. - 1998. - 313с.

17. Войтенюк, Н.Я. ИЛ-1: закономерности синтеза, биологическая активность / Н.Я. Войтенюк // Успехи современной биологии. – 1988. - №1. - С. 102 – 104.

18. Волгарева, Е.В. Функциональная активность лимфоцитов крови человека после ее УФ облучения в терапевтической дозе / Е.В. Волгарева // Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ленинград. 1991. - 23с.

19. Гейниц, А. В. Внутривенное лазерное облучение крови / А. В. Гейниц, С. В. Москвин, А. А. Ачилов // М. - Тверь.:Триада. - 2008. - 150с.

20. Гейниц, А. В. Новые технологии внутривенного лазерного облучения крови: ВЛОК+УФОК и ВЛОК – 405 / А. В. Гейниц, С. В Москвин // М. - Тверь.:Триада.– 2010. 96с.

21. Гейниц, А.В. Внутривенное лазерное облучение крови / А.В. Гейниц, С.В. Москвин, А.А. Ачилов // М. - Тверь.:Триада, 2012. - 336с.
22. Гейниц, А.В. Лазерная терапия в косметологии и дерматологии / А.В. Гейниц, С.В. Москвин // – М. – Тверь.:Триада. - 2010. - 400с.
23. Гольдберг, Е.Д. Принципы создания лекарственных препаратов - стимуляторов кроветворения природного происхождения / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, В.И. Агафонов и др. // Эксперим. и клин. фармакол. - 1995. Т58, №1. - С. 3-7.
24. Давыдова, О.Б. Актуальные проблемы восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии / О.Б. Давыдова // Материалы Международного конгресса “Здравница”. - М. - 2003 – С. 23.
25. Дельвиг, А.А. Изучение биохимических дефектов при наследственных болезнях соединительной ткани (обзор) / А.А. Дельвиг // Вопр. мед. химии.- 1986. - №2. - С.9-14.
26. Зайчик, А. Ш. Основы общей патологии / А. Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Спб.: - Элби–Спб, 1999. - 624с.
27. Илларионов, В.Е. Основы лазерной терапии / В.Е. Илларионов // М.: - Респект, 1992. - 123с.
28. Кадагидзе, З.Г. Цитокины / З.Г. Кадагидзе // Практическая онкология. - 2003. Т4, № 3 - С. 131 - 139.
29. Кадурина, Т.И. Наследственные коллагенопатии. Клиника, диагностика, лечение, диспансеризация / Т.И. Кадурина // Спб.: - Невский диалект, - 2000. - 271с.
30. Кару, Т.И. Цитохром С оксидаза как первичный фотоакцептор при лазерном воздействии света видимого и ближнего ИК–диапазона на культуру клеток / Т.И. Кару, Н.И. Афанасьева // Докл. РАН 1995 Вып. 342, № 5. С. 693-695.
31. Кашкин, К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / К.П Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. - 1998. - №11. - С 21 - 32.

32. Кирикова, С.Ф. Иммунопатогенетические механизмы различий серопозитивного и серонегативного ревматоидного артрита / С.Ф. Кирикова, В.С. Ширинский // Иммунология. - 1993. - № 3. - С. 44-47.
33. Кляцкин, С.А. Определение гликозаминогликанов орциновым методом в крови больных / С.А. Кляцкин, Р.И. Лифшиц // Лаб. дело. - 1989. - №10. - С.51-53.
34. Ковальчук, Л.В. Ганковская Л.В. Система цитокинов / Л.В. Ковальчук, Э.И. Рубакова // М., - РГМУ, 2002. - 64с.
35. Козлов, В. И. Лазеротерапия с применением АЛТ «Мустанг» / В. И. Козлов, В.А. Буйлин // М.: ТОО Фирма Техника, - 1998. - 37с.
36. Крейман, М.З. Низкоэнергетическая лазеротерапия / М.З. Крейман, И.Ф. Удачный // Томск.: Томск, - 1992. 112с.
37. Куртаев, О.Ш. Влияние сероводородной бальнеотерапии на микроциркуляцию при артериальной гипертензии / О.Ш. Куртаев, З.Ф. Гречкина, Л.С. Ходасевич // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2004. - №4. - С. 4-7.
38. Лабори, Г. Регуляция обменных процессов (теоретический, экспериментальный, фармакологический и терапевтический аспекты) / Г. Лабори // М.: Медицина, - 1970. - 384с.
39. Ларюшин, А.И. Низкоинтенсивные лазеры в медико-биологической практике / А.И. Ларюшин, В.Е. Илларионов // - Казань: АБАК, 1997. - 275с.
40. Лучихина, Л. В. Этиология и патогенез остеоартроза: современные представления / Л. В. Лучихина // Российский медицинский журнал. - 2000. - №1. - С. 44-48.
41. Мазуров, В.И. Клиническая ревматология. Руководство для практикующих врачей / В.И. Мазуров, А.М. Лиля // Спб.: - ФОЛИАНТ, - 2005. - 488с.
42. Мелехова, Н.И. Ювенильный ревматоидный артрит / Н.И. Мелехова // М., 1991. - 207с.

43. Митрофанов, В. А. Остеоартроз: факторы риска, патогенез и современная терапия / В. А. Митрофанов, И. Н. Жадёнов, Д. М. Пучиньян // Саратовский научно-медицинский журнал 2008. - Т. 4 - № 2. - С. 23-30.
44. Москвин, С. В. Основы лазерной терапии / С. В. Москвин, А.А. Ачилов // М. - Тверь.:Триада. - 2008. – 256с.
45. Москвин, С.В. Системный анализ эффективности управления биологическими системами низкоэнергетическим лазерным излучением / С.В. Москвин // Автореф. дисс. докт. биол. наук. - Тула, 2008. - 38с.
46. Москвин, С.В. Эффективность лазерной терапии / С.В. Москвин // М.: - Техника, - 2003. - 160с.
47. Насонов, Е.Л. Интерлейкин-1 и его роль в патологии человека / Е.Л. Насонов // Тер. архив. - 1988.- №6. - С. 144-150.
48. Насонов, Е.Л. Механизмы действия противоревматических препаратов / Е.Л. Насонов // Тер. архив. 2001. - №8. - С. 43-46.
49. Насонов, Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии / Е.Л. Насонов // Вестник РАМН. - 2003. - №7. - С. 6-10.
50. Насонов, Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема / Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. - 2004. - №5. - С. 5-7.
51. Насонов, Е.Л. Ревматология: Национальное руководство / Е.Л. Насонов, В.А. Насонова // М.: Гэотар-Медиа, 2008. - 737с.
52. Насонов, Е.Л. Фактор некроза опухоли - новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. 2000. - № 17. [Электронный ресурс]. URL: http://www.rmj.ru/articles_1698.htm (дата обращения 12.01.2014).
53. Насонов, Е. Л. Васкулиты и васкулопатии / Е. Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина Верхняя Волга, - 1999. - 616с.
54. Насонова, В. А. Ревматические болезни / В.А. Насонова, Н.В. Бунчук // М.: - Медицина, - 1997. - 520с.
55. Насонова, В.А. Лечение ревматоидного артрита / В.А. Насонова // Клин. фарм. Терапия. - 1994 - №1. -С. 16-18.

56. Насонова, В.А. Медико-социальное значение XIII класса болезней для населения России / В.А. Насонова, О.М. Фоломеева // Научно-практич. ревматология. - 2001. - №1. - С. 7-11.
57. Насонова, В.А. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Практическое руководство / В.А. Насонова // М.: - Литерра., - 2003. -529с.
58. Некоркина, О.А. Магнитолазерная терапия в реабилитации больных ишемической болезнью сердца / О.А. Некоркина // Российский кардиологический журнал. - 2005. - №2. - С. 88-94.
59. Никитин, В.Н. Возрастная и эволюционная биохимия коллагеновых структур / В.Н. Никитин, Е.Э. Перский, Л.А. Утевская // Киев.: - НауковаДумка, 1977. - 242с.
60. Павлова, В.Н. Хрящ / В.Н. Павлова, Т.Н. Копьева, Л.И. Слущкий, Г.Г. Павлов // М.: - Медицина, 1988. – 317с.
61. Петрухина, А.О. Лептин – голос жировой ткани / А.О. Петрухина // [Электронный ресурс] URL: <http://www.selfcare.ru/d0cell/d08.htm/2003>. (дата обращения 23.002013).
62. Плетнев, С.Д. Лазеры в клинической медицине. Руководство для врачей / С.Д. Плетнев // М.: - Медицина, 1996. - 432с.
63. Сайфуллина, Э. Ф. Про- и противовоспалительные цитокины при ревматоидном поражении внутренних органов и показания к иммуносупрессивной терапии в сочетании с плазмаферезом / Э. Ф. Сайфуллина // Автореферат дис. кан. мед. наук. Уфа, 2006.
64. Северин, М.В. Регенерация тканей при экстремальных воздействиях на организм / М.В. Северин, Б.Г. Юшков, А.П. Ястребов // УрГМИ.: Екатеринбург, 1993. - 187с.
65. Серов, В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В.В. Серов, А.Б. Шехтер // М.: Медицина, 1981. - 312с.
66. Сигидин, Я.А. Биологическая терапия в ревматологии. 2-е изд., доп / Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина // М.: Практическая медицина, 2009. - 245с.

67. Сиренко, Ю.Н. Влияние квантовой гемотерапии на гемореологические показатели у больных с острой коронарной недостаточностью / Ю.Н. Сиренко, Л.С. Мхитарян, Л.В. Шкляр, К.Б. Монастырская // Тез. межд. симпоз. «Применение лазеров в хирургии и медицине». - Ч. 2. Москва-Самарканд, 1989. - С. 46–47.
68. Славянская, Т.А. Особенности иммунореабилитации больных с нарушенной функцией иммунной систем / Т.А. Славянская // Автореф. дис. д-ра. мед. наук. Москва, 1999. - 38с.
69. Слуцкий, Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани / Л.И. Слуцкий // М.: Медицина, 1969. - 376с.
70. Соловьев, Г.М. Иммунокоррекция, профилактика и лечение гнойно-септических осложнений в кардиохирургии / Г.М. Соловьев, И.В. Петрова, С.В. Ковалев // М.: Медицина, 1987. - 160с.
71. Телетаева, Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет / Г.М. Телетаева // Практическая онкология. - 2007. Т8, №4. - С. 211-218.
72. Тондий, Л.Д. Лазер и здоровье: м-лы 1-го Междунар. конгр / Л.Д. Тондий // Лимассол, 1997. - С. 124-126.
73. Улащик, В.С. Общая физиотерапия / В.С. Улащик, И.В. Лукомский // Мн.: Книжный Дом, 2008. - 512с.
74. Фукс, Б.Б. Очерки морфологии и гистохимии соединительной ткани / Б.Б. Фукс, Б.И. Фукс // М.: Медицина, 1968. - 216с.
75. Чурилов, М.В. Динамика содержания гексуроновых кислот и гликозаминогликанов в сыворотке крови больных с крупноочаговым инфарктом миокарда / М.В. Чурилов, И.Е. Николаева // Вопросы теоретической и практической медицины. Тез. докл. Уфа, 1998. - С. 102.
76. Шайков, А.В. Российский вариант опросников для оценки качества жизни больных ювенильными хроническими артритами / А.В. Шайков, Н.Н. Кузьмина, И.П. Никишина и др. // Тезисы III съезда ревматологов России. - Рязань, 2001. С. 60.

77. Эрдес, Ш.Ф. Распространённость и социальная значимость ревматических заболеваний в Российской Федерации / Ш.Ф. Эрдес, О.М. Фоломеева // Ревматология. - 2007. - №10. - С. 3-12.
78. Ястребов, А.П. Регуляция гемопоза при воздействии на организм экстремальных факторов / А.П. Ястребов, Б.Г. Юшков, В.Н. Большаков // Свердловск, 1988. - 153с.
79. Adams, M.E. Cartilage proteoglycan changes in experimental canine osteoarthritis / M.E. Adams, M.D. Grant, A. Ho // J. of Rheumatology. - 1987. - V14 - P.107-109.
80. Albani, S. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis / S. Albani, D.A. Carson // Arthritis and allied conditions, 13-th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, - 1996, P. 979-992.
81. Alindon, M. E. Cytokines and the gut / M. E. Alindon, Y. R. Mahida // Eur J Gastroenterol Hepatol. - 1997. V9, №11. - P. 1045-50.
82. Andrews, J. L. The interaction of pentosan polysulphate with human neutrophil elastase and connective tissue matrix components / J. L. Andrews, P. Ghosh, A. Lentini, B. Ternai // Chem. Biol. Interact. - 1983. - №47. - P. 157-173.
83. Baici, A. Inhibition of human elastase from PMN leukocytes by glycosaminoglycan polysulphate (arteparon) / A. Baici, P. Salgam, K. Fehr, A. Boni // Biochem. Pharmacol. - 1980. - №29. - P. 1723-1727.
84. Barrera, P. Circulating soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-2 receptors, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 levels in rheumatoid arthritis. Longitudinal evaluation during methotrexate and azathioprine therapy / P. Barrera, A. M. Th. Boerbooms, E. M. Janssen et al // Arthr. & Rheum. - 1993. - V. 36. - P. 1070-1079.
85. Bazzoni, F. The tumor necrosis factor ligand and receptor families / F. Bazzoni, B. Beutler // N. Engl. J. Med. - 1996. - V334. - P. 1717-1725.
86. Bjorback, C. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery / C. Bjorback, B. B. Kahn // Recent Prog Horm Res. - 2004. - №59. - P. 305-331.

87. Brenann, F. M. TNF alpha-a pivotal role in rheumatoid arthritis? / F. M. Brenann, R. N. Maini, M. Feldman // *Brit. J. Rheumatol.* - 1992. - V31. - P. 293-298.
88. Carreno, M. R. The effect of glycosaminoglycan polysulfuric acid ester on articular cartilage in experimental osteoarthritis: effect on morphological variables of disease severity / M. R. Carreno, O. E. Muniz, D. S. Howell // *J. Rheumatol.* - 1986. - №13. - P. 490-497.
89. Chakrabarti, B. Glycoasminoglycans: Structure and interaction / B. Chakrabarti, J. W. Pakk // *CRC Crit. Rev. Biochem.* - 1980. - V8, №3. - P.225-313.
90. Chapel, H. Основы клинической иммунологии / H. Chapel, M. Haeneу, S. Misbah, N. Snowden // М.: ГЭОТАР - Медиа, 2008, 416с.
91. Chu, C. Q. Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis / C. Q. Chu, M. Field, M. Feldman, R. N. Maini // *Arthr. Rheum.* - 1991. - № 34. - P. 1125-1132.
92. Cohen, S. Similarities of T – cell function in cell mediated immunity and antibody production / S. Cohen, P. Bigazzi, T. Yoshida // *Cell. Immunol.* - 1974. - Vol12. - P. 150-159.
93. Coxon, A. Systemic inhibition of IL-1 but not TNF-a inhibits neovascularization in rat model sofcorneal angiogenesis and adjuvant arthritis / A. Coxon, B. Bolon, J. Estrada et al // *Ann.Rheum. Dis.* - 2002. V61. - P. 263-264.
94. Crofford, L. J. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase- 2 inhibitors / L. J. Crofford, P.E. Lipsky, P. Brooks et al // *Arthritis. Rheum.* - 2000. - Vol.43. - P.4 - 13.
95. Dayer, J.-M. Targeting interleukin-1 in the treatment of rheumatoid arthritis / J.-M. Dayer, B. Breshnihan // *Arthr. Rheum.* - 2002.V46, - P.574-578.
96. Dumond, H., Evidencefor a key role of leptin in osteoarthritis / H. Dumond, N. Presle, B.Terlain et al // *Arthritis Rheum.* - 2003. - V48, №11. - P. 3118–3129.

97. Elliot, M. J. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumour necrosis factor α / M. J. Elliot, R.N. Maini, M.Feldmann et al // *Arthritis Rheum.* - 1993 - V36, - P. 1681-90.
98. Endresh, S. Measurement of immunoreactive interleukin-1 beta from human mononuclear cells: optimization of recovery, intrasubject consistency, and comparison with interleukin-1 alpha and tumor necrosis factor / S. Endresh, R..Ghorbani, G. Lonnemann et al // *Clin. Immunol. Immunopathol.* - 1988. - V. 49, № 3. - P. 424-438.
99. Evans, B.A. The role of the sympathetic nervous system in the regulation of leptin of leptin synthesis in C57BL/6 mice / B.A. Evans, L. Agar, R.J. Summers // *FEBSLetters.* – 1999. - №444. - P.149-154.
100. Fagerer, N. Adipocytokines in rheumatoid arthritis and obesity / N. Fagerer, W. Kullich // *Wien Med Wochenschr.* - 2010 - 160(15-16). - P. 391-3988.
101. Feige, U. IL-1-beta and TNF-alpha produce divergent acute inflammatory and skeletal lesions in the knees of Lewis rats / U. Feige, G. Campagnuolo, L. Zhu et al // *Ann. Rheum. Dis.* - 2002. - V61. - P. 264-265.
102. Feldmann, M. Role of cytokines in rheumatoid arthritis / M. Feldmann, F.M. Brennan, R.N Maini // *Ann. Rev. Immunol.* - 1996. - V14, P. 397-440.
103. Figenschau, Y.G. Human Articular Chondrocytes Express Functional Leptin Receptors / Y.G. Figenschau, Knutsen, S. Shahazeydi et al // *Biophys. Res.Commun.* - 2001. - V287, №1. - P. 190-197.
104. Firestein, G. Rheumatoid Arthritis / G. Firestein, G. Panayiand, F. Wollheim // *Oxford University Press.* - 2006. - P. 173-92.
105. Gerdin, B. Dynamic role of hyaluronan (HYA) in connective tissue activation and inflammation / B. Gerdin, R. Hallgren // *J. Intern.-Med.* - 1997. - V242, №1. - P .49-55.
106. Golding, M.B. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitricoxide / M. B. Goldring // *Clin. Orthop.Relat.Res.* - 2004. - V427, - P. 37–46.

107. Goldring, M. B. The role of the chondrocyte in osteoarthritis / M. B. Goldring // *Arthritis Rheum.* - 2000. - V43, - № 9. - P. 1916-1926.
108. Gómez, R. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases / R. Gómez, J. Conde, M. Scotece et al // *Nat. Rev. Rheumatol.* - 2011. - №7. - P. 528-536.
109. Goodacre, J.A. Human cartilage proteoglycans as T-cell autoantigens / J.A. Goodacre, J.P. Pearson // *Ann Rheum Dis.* - 1992. - №51. - P. 1094 – 1097.
110. Gordeladze, J. O. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, denovo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling / J. O. Gordeladze, C. A. Drevon, U. Syversen, J. E. Reseland // *J. Cell Biochem.* - 2002. - V85, №4. - P. 825-836.
111. Halverson, P.B. Suppression of active collagenase from calcified lapine synovium by artemparon / P.B. Halverson, H.S. Cheung, J. Struve, D.J. Mc. Carty // *J. Rheumatol.* - 1987. - №14. - P. 1013-1017.
112. Hannan, H. Systemic administration of glycosaminoglycan polysulphate (arteparon) provides partial protection of articular cartilage from damage produced by meniscectomy in the canine / H. Hannan, P. Ghosh, C. Bellenger, T. Taylor // *J. Orthop. Res.* - 1987. - №5. - P. 47-59.
113. Hardingham, T. Chondroitin sulfate and joint disease / T. Hardingham // *Osteoarthritis Cartilage.* - 1998. - №6. - P. 3-5.
114. Hayashi, H. Nutritional status in relation to adipokines and oxidative stress is associated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis / H. Hayashi, K. Satoi, N. Sato-Mito et al // *Nutrition.* - 2012. - №28. - P. 1109-14.
115. Howell, D.S. Pathogenesis of osteoarthritis / D.S. Howell // *Am. J. Med.* - 1986. - №80. - P. 24-28.
116. Hunter, G.K. Isolation of three species of proteoglycan synthesized by cloned bone cells / G.K. Hunter, J.N.M. Heersche, J.E. Aubin // *Biochemistry.* - 1983. - V.22. - №4. - P.831-837.
117. Isaacs, J. D. Rheumatoid arthritis / J. D. Isaacs, L.W. Moreland // Health Press, Oxford, 2002. - P. 96.

118. Jondal, M. Surface markers of human T- and B-lymphocytes IH large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells / M. Jondal, G.S. Holm, H. Wigzell // *JexpMed.* - 1972. - V136, P. 207 - 215.
119. Kahaleh, M. Effect of lymphotoxin and tumor necrosis factor on endothelial and connective tissue cell growth and function / M. Kahaleh, E. Smirh, E. Leroy // *Clin Immunol Immunopathol.* - 1988. - V49, №2. – P. 261-72.
120. Kanik, K. Distinct patterns of cytokine secretion characterize new onset synovitis versus chronic rheumatoid arthritis / K. Kanik, E. Hagiwara, C. Yarboro et al. // *J Rheumatol.* - 1998. - V25, №1. - P. 16-22.
121. Kelly, G. S. The role glucosamine sulfate and chondroitin sulfate in the treatment of degenerative joint disease / G. S. Kelly // *Alt. Med. Rev.* - 1998. - V3, №1. - P. 27-39.
122. Kershaw, E. S. Adipose tissue as an endocrine organ / E. S. Kershaw, J. S. Flier // *J. Clin Endocrinol Metab.* - 2004. - V89, №6. - P. 2548-2556.
123. Kikukawa, K. Electron microscopic observations and electrophoresis of the glycosaminoglycans in the epiphyseal cartilage of the congenital osteochondrodysplasia rat / K. Kikukawa, T. Kamei, K. Suzuki, K. Maita // *Matrix.* - 1990. - V10, - №6. - P. 378-387.
124. Kimura, K. Involvement of nitricoxide in endothelin-dependent arterial relaxation by leptin / K. Kimura, K. Tsuda, A. Bada et al // *Biochem Biophysic Res Commun.* - 2000. - V273, - P. 745-749.
125. Kishimoto, T. The biology of IL-6 / T. Kishimoto // *Blood.* - 1989. - V74, - №1. - P. 1-10.
126. Kondo, K. Mucopolysaccharides from chicken skin of three age groups / K. Kondo, N. Seno, K. Anno // *Biochem. Biophys. Acta.* - 1971. -V244, №3. - P. 513-522.
127. Kontawelert, P. Application of an enzyme-linked immunosorbent-inhibition assay to quantitate the release of KS peptides into fluids of the rat subcutaneous air pouch model and the effects of chondroprotective drugs on the release process / P.

- Kontawelert, D.L. Francis, P.M. Brooks, P. Ghosh // *Rheumatol Intern.* - 1989. - №9. - P. 77-83.
128. Kopec-Medrek, M. Plasma leptin and neuropeptide Y concentrations in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab, a TNF- α antagonist / M. Kopec-Medrek, A. Kotulska, M. Widuchowska et al // *Rheumatol. Int.* - 2011. - V32, - №11. - P. 3383-3389.
129. Kotake, S. In vivo gene expression of type 1 and type2 cytokines in synovial tissues from patients in early stages of rheumatoid, reactive and undifferentiated arthritis / S. Kotake, H. Shumacher, C. Yarboro et al. // *Proc. Assoc. Am.Physicians.* - 1997. - V109, P. 286-302.
130. Lash, J.W. Human chondrogenesis: glycosaminoglycan content of embryonic human cartilage / J.W. Lash, L. Saxen, R.A. Kosher // *J. Exp. Zool.* - 1974. - V189, №1. - P. 127-131.
131. Lavie, V. Horseradish peroxidase labeling of growth cones and axons beyond the site of injury in injured rabbit optic nerve axons growing in their own environment / Lavie, V., A. Solomon, S. Ben-Bassat et al. // *Brain. Res.* - 1992. - V575, №1. - P. 1-5.
132. Lemare, F. Dedifferentiated chondrocytes cultured in alginate beads: restoration of the differentiated phenotype and of the metabolic responses to interleukin-1 beta / F. Lemare, N. Steimberg, C. Le Grier et al // *J Cell Physiol.* - 1998. V76, №2. - P. 303-313.
133. Lipson, M.J. Glycosaminoglycans and glycosaminoglycan-degrading enzyme of *Rana catesbeiana* back skin during late stages of metamorphosis / M.J. Lipson, R.A. Cerskus, J.E. Silbert // *Develop. Biol.* - 1971. - V25, №2. - P. 198-208.
134. Lokhvitski, S.V. The diagnosis and treatment of chronic osteomyelitis in patients with spinal cord trauma / S.V. Lokhvitski, N.V. Klimova // *Vestn Khir Im I I Grek.* - 1996. - №1. - P. 60-62.

135. Lord, G.M. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression / G.M. Lord, G. Matarese, J. K. Howard et al // *Nature*. - 1998. - V394, P. 897-901.
136. Maddison, P.J. Overlap syndromes and mixed connective tissue disease / P.J Maddison // *Curr Opin Rheumatol*. - 1990. - V2, №6. - P. 967-971.
137. Maini, R. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis / R. Maini, F. Breedveld, J. Kalden et al // *Arthr.Rheum*. - 1998. - V41, P. 1552-1563.
138. Mankin, H.J. Reaction of articular cartilage to injury and osteoarthritis / H.J. Mankin // *N. Engl. J. Med*. - 1974. - P. 1310-1335.
139. Mantovani, A. Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bedside / A. Mantovani, F. Bussolino, M. Introna // *Immunol. Today*. - 1997. -V18. - P. 231-239.
140. Maor, G. Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers / G. Maor, M. Rochwerger, Y. Segev, M. Phillip // *J. Bone Miner. Res*. - 2002. - V17, №6. - P. 1034–1043.
141. Margetic, S. Leptin: are view of its peripheral action sandinteractions / S. Margetic, C. Gazzola, G.G. Pegg, R.A. Hill // *Int Jobses Relat Metab Disord*. - 2002. - V26, P. 1407-1433.
142. McCarthy, E. T. / E. T. McCarthy, R. Sharma, M. Sharma // *Amer. Soc. Nephrol*. - 1998. - N 3. - P. 434-438.
143. Meager, A. Assays for tumour necrosis factor and related cytokines / A. Meager, H. Leung, J. Wooley // *J. Immunol. Meth*. - 1989. - V116, №1. - P. 1-17.
144. Meaney M.F. Increased accuracy and precision in screening for urinary mucopolysaccharides // *N. Z. J. Med. Lab. Technol*. - 1974. - V28, №2. - P. 29-34.
145. Onarheim, H. Marked increase of plasma hyaluronan after major thermal injury and infusion therapy / H. Onarheim, A.E. Missavage, R.A. Gunther et al // *J.Surg.Res*. - 1991. - V50, - №3. - P. 259-265.

146. Otero, M. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin / M. Otero, R. Lago, R. Gomez // *Rheumatology (Oxford)*. - 2006. - V45, №8. - P. 944–950
147. Panayi, G.S. Pathogenesis of rheumatoid arthritis / G.S. Panayi, V.M. Corrigan, C. Pitzalis // *Rheumat. Dis.Clin.N.Amer.* - 2001. - V27, P. 317-334.
148. Papadakis, K. A. Role of cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease / K. A. Papadakis, S. R. Targan // *Ann. Rev. Med.* - 2000. - V51, P. 289-298.
149. Plaas, A.H.K. Glycosaminoglycan sulfation in human osteoarthritis. Disease-related alterations at the non-reducing termini of chondroitin and dermatan sulfate / A.H.K. Plaas, L.A. West, S. Wong-Palm, F.R.T. Nelson // *J. Biol. Chem.* - 1998. - V273, №20. - P. 12642-12649.
150. Popa, C. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis / C. Popa, M.G. Netea, T.R. Radstake, P.L van Riel, et al // *Ann. Rheum. Dis.* - 2005. - V64, №8. - P. 1195-1198.
151. Postmen, O. Local glycosaminoglycan polysulphate injection therapy in osteoarthritis of the hand. A placebo controlled double-blind clinical study / O. Postmen, B. Forsskahl, M. Markhind // *Scand. J. Rheumatol.* - 1988. - V17, P. 197-202.
152. Prodi, G. Data on dermis mucopolysaccharides and their evolution in growing animals. In: *Biochimie et physiologie dutissucon jonctif* / G. Prodi // Lyon. - 1966. P. 33-39.
153. Reebock, J. Predictors of outcome at two years in patients with rheumatoid arthritis / J. Reebock, A. Silman // *J. R. Soc. Med.* - 1984. - V77, №12. - P. 1002-1005.
154. Roughley, P.J. Cartilage proteoglycans: structure and potential functions / P.J. Roughley, E.R. Lee // *Microsc. Res. Tech.* - 1994. - V28, №5. - P. 385-397.
155. Setnikar, I. Antiarthritic effect of glucosamine sulfate studied in animal models / I. Setnikar, M.A. Pacini, L. Revel // *Arzneim. Forsch.* - 1991. V41, P. 542-545.

156. Silman, A. J. Epidemiology of rheumatic disease / A. J. Silman, M.C. Hochberg // Oxford: Oxford University press. - 1993. - V54, - P. 1-8.
157. Stanescu, V. Chemical studies on the human growth cartilage in fetuses and newborns / V. Stanescu, R. Stanescu, P. Maroteaux // Biol. Neonate. - 1973.V23, №5-6. - P. 432-445.
158. Stein, G.S. Are glycoproteins and glycosaminoglycans components of the eukaryotic genome? / G.S. Stein, R.M. Roberts, J.L. Davis et al. // Nature. - 1975. - V18, P. 639-641.
159. Suda, T. IL-1 simulates corticotropin-releasing factor gene expression in hypothalamus / T. Suda, F. Tozawa // Endocrinology. 1990. - V126, - №2. - P. 1223 - 1228.
160. Sugiura, N. Suppression of pannus-like extension of synovial cells by lipid-derivatized chondroitin sulfate: in vitro and in vivo studies using Escherichia coli-induced arthritic rabbits / N. Sugiura, S. Iwasaki, S. Aoki et al. // Int. J. Exp. Pathol. - 1995. - V76, №5. - P. 369-379.
161. Targońska-Stepniak, B. Leptin serum levels in rheumatoid arthritis patients: relation to disease duration and activity / B. Targońska-Stepniak, M. Majdan, M. Dryglewska // Rheumatol. Int. - 2008. - V28, №6. - P. 585-591.
162. Tetlow, L. C. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: associations with degenerative changes / L. C. Tetlow, D.J. Adlam, D.E. Woolley // Arthritis Rheum. - 2001. - V44. - P. 585-594.
163. Trayhurn, P. Regulation of leptin production: a dominant role for the sympathetic nervous system / P. Trayhurn, J.S. Duncan, N. Hoggard, D.V. Rayner // Proc. Nutr. Soc. - 1998. V57, P. 413-419.
164. Woessner, J. F. Joint Cartilage Degradation. Basic and clinical aspects / J. F. Woessner, D.S. Howell // Marcel Dekker, Inc., NY-Basel-Hong Kong. -1993. P. 557.
165. Yoshino, T. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid

arthritis / T. Yoshino, N. Kusunoki, N. Tanaka et al // Intern. Med. - 2011. - V50, №4. - P. 269-275.

166. Zarkesh-Esfahani, H. High-Dose Leptin Activates Human Leukocytes Via Receptor Expression on Monocytes / H. Zarkesh-Esfahani, G. Pockley, A. Russell, et al // J. Immunol. - 2001. - V167, P. 4593-4599.

167. Zeibel, R. L. The role of leptin in the control of body weight / R.L. Zeibel // Nutrition Reviews. 2002. – V60, №10. Pt2. - P.15-19.

168. Zhang, M. The cytokine hand book / M. Zhang, K. J. Tracey // Orded. - NewYork: Acad. Press. - 1998. - P. 515-548.

169. Zoja, C. / Zoja, C., Wong J. M., Bettoni S. et al // Amer. J. Pathol. - 1991. - V138, - P. 991-1476.