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

На правах рукописи

Кулова Лаура Александровна

Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на некоторые показатели системы гемостаза, межклеточные взаимодействия и микроциркуляторные расстройства у больных ревматоидным артритом

14.01.04 - Внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор Бурдули Н.М.

Владикавказ - 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений……..…..…..4

Введение…….....6

Глава I. Обзор литературы……...…….....11

1.1. Ревматоидный артрит: современное состояние проблемы…….....11

1.1.1.Современные представления об этиологии и патогенезе ревматоидного артрита……..…..11

1.1.2. Роль системы гемостаза в патогенезе ревматоидного артрита……...…18

1.2. Феномен эндогенного ауторозеткообразования периферической крови при ревматоидном артрите……..…22

1.3. Нарушения в микроциркуляторном русле при ревматоидном артрите……24

1.4. Современные принципы лечения ревматоидного артрита…….....25

1.5. Современные представления о патогенетических механизмах лазеротерапии……30

Глава II. Материалы и методы обследования……...34

2.1. Общая характеристика больных…….……..34

2.2. Методы исследования……39

2.2.1. Исследование агрегационной способности тромбоцитов……...…39

2.2.2. Методы исследования коагуляционных свойств плазмы……...….40

2.2.3. Метод определения фактора Виллебранда……...43

2.2.4. Метод определения феномена эндогенного ауторозеткообразования периферической крови……..……44

2.2.5. Исследование микроциркуляторного русла методом лазерной допплеровской флоуметрии……....……44

2.2.6. Методика проведения лазерной терапии……..……45

2.3. Статистическая обработка результатов…….…….....46

Глава III. Результаты собственных исследований……...47

3.1. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на систему гемостаза у больных ревматоидным артритом.....47

3.2. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на агрегационные свойства тромбоцитов у больных ревматоидным артритом.……53

3.3. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на функцию эндотелия у больных ревматоидным артритом……..…..62

3.4. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на межклеточные взаимодействия у больных ревматоидным артритом……..……..64

3.5. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на микроциркуляторное русло у больных ревматоидным артритом.....68

Глава IV. Клиническая эффективность лазерной терапии в комплексном лечении больных ревматоидным артритом……. ….75

Заключение……...…86

Выводы……105

Практические рекомендации……..……106

Список литературы……..…….107

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.

АРО - ауторозеткообразование

АТ III - антитромбин III

АТБ - атеросклеротические бляшки

АЦЦП - антитела к цитруллин - содержащему пептиду

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВЛОК - внутривенное лазерное облучение крови

ВрА - время агрегации

ГИБП - генно-инженерные биологические препараты

ГКС - глюкокортикоиды

ГТМ - гемодинамический тип микроциркуляции

ЗСГТМ -застойно-стазический гемодинамический тип микроциркуляции

ИАП-1-ингибитор активатора плазминогена-1

КИМ-комплекс интима-медиа

ЛДФ - лазерная допплеровская флоуметрия

ЛТ- лазерная терапия

МКБ - мочекаменная болезнь

МЦ - микроциркуляция

НГТМ - нормоциркуляторный гемодинамический тип микроциркуляции

НИЛИ-низкоинтенсивное лазерное излучение

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

ПР С-протеин С

ПТВ-протромбиновое время

РА-ревматоидный артрит

РЗ - ревматические заболевания

РФ - ревматоидный фактор

РФМК - растворимый фибрин мономерный комплекс

СГТМ - спастический гемодинамический тип микроциркуляции

СкА - скорость агрегации

СтА - степень агрегации

ТВ - тромбиновое время

ФВ - фактор Виллебранда

ЧБС - число болезненных суставов

ЧПС - число припухших суставов

ВВЕДЕНИЕ.

Актуальность проблемы.

На сегодняшний день ревматоидный артрит (РА) представляет собой серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему, что обусловлено его широкой распространенностью, прогрессирующим ростом заболеваемости и ранней инвалидизацией населения трудоспособного возраста [10,63,119]. Увеличение риска преждевременной смертности у пациентов ревматоидным артритом ассоциируется с экстраартикулярными (системными) проявлениями, а также активностью воспалительного процесса и серопозитивностью по ревматоидному фактору [10,67,70,86,110]. Литературные данные свидетельствуют об участии сосудисто - тромбоцитарного и коагуляционного звена системы гемостаза в прогрессировании ревматоидного артрита [37,41,44,79,80]. Не вызывает сомнения, что микроциркуляторное русло является одной из ведущих «мишеней» в патогенезе ревматоидного артрита. Нарушения в системе микроциркуляции могут быть связаны как с повреждением стенки сосудов иммунными комплексами, так и с нарушениями реологических свойств крови [7,41,87].

Как известно, базисная терапия ревматоидного артрита в настоящее время включает цитостатические препараты и нестероидные противовоспалительные средства, являющихся достаточно высокотоксичными и обладающих рядом побочных эффектов. В последние годы для лечения ревматоидного артрита стали применяться и инновационные биологические генно-инженерные препараты (ГИБП). Однако их использование ограничено рядом противопоказаний и выраженностью побочных эффектов, что ограничивает их широкое внедрение в практическое здравоохранение [88,92,97,102,112].

Кроме этого, препараты базисной терапии и генно-инженерные препараты должны использоваться довольно длительное время, что представляет собой

экономическую проблему как для пациента, так и для государства. В этой связи продолжается поиск и разработка новых методов лечения ревматоидного артрита, в том числе и немедикаментозных.

Одним из современных методов немедикаментозной терапии является внутривенное лазерное облучение крови. В последние годы оно находит все более широкое применение в медицине. Многочисленные литературные данные свидетельствуют об эффективности использования лазерного излучения в комплексной терапии при многих заболеваниях. Показано, что лазерное излучение обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, антиоксидантным, антигипоксическим и многими другими эффектами [4,35,43,58,59]. Вместе с тем, данные об использовании лазерного излучения в лечении пациентов с ревматоидным артритом практически отсутствуют.

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

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

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

3. оценить влияние внутривенного лазерного облучения крови на межклеточные взаимодействия лейкоцитов у больных ревматоидным артритом;

4. определить влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику показателей микроциркуляции у больных ревматоидным артритом;

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

Научная новизна.

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

Практическая значимость работы.

Проведенное нами исследование позволит детализировать представления о механизмах действия внутривенного лазерного облучения крови на некоторые звенья патогенеза ревматоидного артрита; использованный комплекс исследований позволяет объективно оценивать эффективность лазерной

терапии. Таким образом, сокращение длительности сохранения клинических симптомов и улучшение качества жизни пациентов при ревматоидном артрите обеспечивается патогенетически обоснованным применением внутривенного лазерного облучения крови.

Внедрение результатов работы

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение внутрисосудистого лазерного облучения крови в комплексном лечении больных ревматоидным артритом способствует нормализации показателей системы гемостаза.
2. Использование внутривенного лазерного облучения в комплексной терапии больных ревматоидным артритом оказывает корригирующее действие на агрегационную способность тромбоцитов.
3. Выявлено достоверное повышение уровня эндогенного ауторозеткообразования, которое уменьшается при воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения на кровь пациентов с ревматоидным артритом.
4. Включение лазерной терапии в комплексное лечение ревматоидного артрита обеспечивает сокращение доли патологических типов микроциркуляции.
5. Комплексная терапия ревматоидного артрита с использованием лазерного облучения крови усиливает эффективность лечения и улучшает качество жизни пациентов.

Структура диссертации

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

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Ревматоидный артрит: современное состояние проблемы.

1.1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе ревматоидного артрита.

Болезни костно-мышечной системы занимают одно из ведущих мест в структуре патологии населения России. Об этом свидетельствуют данные ежегодных отчетов Министерства Здравоохранения России. Прирост общего числа зарегистрированных больных с заболеваниями костно-мышечной системы в 2011 году составил 2,7% по сравнению с 2010 годом [9,10,86].

Ревматоидный артрит (РА) - аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием хронического эрозивного артрита (синовита) и системным воспалительным поражением внутренних органов. Число больных ревматоидным артритом стремительно увеличивается и по данным многоцентровых исследований официальное число зарегистрированных пациентов не отражает истинной распространенности этого заболевания [9].

При этом до 50% больных становятся инвалидами в течение первых 5 лет от начала болезни. Относительно благоприятный прогноз с развитием стойкой ремиссии и сохранением трудоспособности отмечается не более чем в 5-6% случаев. Но даже на фоне продолжительной ремиссии может развиться обострение заболевания с прогрессирующей деструкцией суставов и инвалидизацией пациентов [67]. По данным E.Da Silva и соавторов (2003 г.), больные ревматоидным артритом требуют гораздо больших затрат системы ресурсов здравоохранения, нежели пациенты с другими ревматическими заболеваниями. Они нуждаются в более частом посещении врача, большем количестве клинико - лабораторных методов исследования, дорогостоящих методах лечения, частых госпитализациях [106]. У больных ревматоидным артритом на протяжении всего рабочего дня фиксируется сниженная

работоспособность, при этом, 2/3 трудоспособности теряются в течение первого года заболевания [38]. Таким образом, многие пациенты с ревматоидным артритом вынуждены прекратить трудовую деятельность уже в первые 3-5 лет после постановки диагноза [25,31].

Термин «ревматоидный артрит» появился в отечественной классификации ревматических заболеваний относительно недавно. До 70-х годов заболевание именовалось «инфекционно-неспецифическим полиартритом». С 80-х годов отечественные ревматологи пользуются рабочей классификацией ревматоидного артрита, в которой выделены серопозитивный и серонегативный варианты, характер течения, рентгенологическая стадия.

Этиология ревматоидного артрита и точные причины, приводящие к развитию ревматоидного артрита, до сих пор остаются не до конца установленными.

Считается, что развитие ревматоидного артрита может быть ответом на инфекцию у лиц с наследственной предрасположенностью к заболеванию.

У больных ревматоидным артритом выявлена генетическая предрасположенность к нарушению иммунологической реактивности. Ревматоидным артритом чаще (в 4 раза) болеют лица с отягощенным аллергологическим анамнезом. Антигены гистосовместимости HLA-B27, HLA-B15, HLA-B8 определяются у больных ревматоидным артритом с большей частотой, чем у здоровых людей. Наличие этих антигенов, кодирующих иммунный ответ организма, может видоизменять клеточный и гуморальный иммунный ответ на различные инфекционные агенты и способствовать развитию ревматоидного артрита. Семейно-генетическая предрасположенность к развитию ревматоидного артрита доказывается повышенной частотой заболевания среди родственников больных; особенно монозиготных близнецов [1, 119].

У близких родственников больных ревматоидным артритом заболевание развивается в 3-8% случаев, что в несколько раз выше, чем в популяции.

Относительный риск развития ревматоидного артрита у монозиготных близнецов в 12-62 раза выше, чем у несвязанных индивидуумов, а у дизиготных близнецов с разделенными только на 50% генами риск ревматоидного артрита выше в 2-17 раз. Однако, в отличие от классических генетических болезней, ревматоидный артрит - полигенное и генетически гетерогенное заболевание. То есть множество различных генов и их комбинаций предрасполагает к ревматоидному артриту, и они могут отличаться у разных пациентов. Кроме того, некоторые гены скорее влияют на тяжесть, чем на возникновение ревматоидного артрита [1].

В возникновении ревматоидного артрита в свое время придавалось значение инфекционным агентам. Однако в дальнейшем инфекционная теория возникновения ревматоидного артрита не нашла подтверждения.

Остается неизвестным, каким образом инфекция приводит к хроническому воспалению суставов. Возможно, ревматоидный артрит развивается в результате длительной персистенции возбудителя в суставах или накопления продуктов его жизнедеятельности в синовиальной оболочке. Не исключено, что при повреждении тканей сустава под действием инфекции появляются новые антигены, на которые развивается иммунный ответ, то есть процесс развивается по типу аутоиммунного воспаления. Показано, в частности, что при ревматоидном артрите в роли аутоантигенов могут выступать коллаген II типа и белки теплового шока. Кроме того, в основе ревматоидного артрита может лежать молекулярная мимикрия (сходство между чужеродными и собственными антигенами), в результате которой при иммунном ответе на антигены возбудителя вырабатываются антитела к аутоантигенам суставов.

Однако, несмотря на то, что инфекционная теория ревматоидного артрита не получила широкого распространения и признания, роль вирусов в этиологии заболевания активно изучается и обсуждается и в наши дни. Вирусы Эпштейна-

Барр, цитомегаловирус, герпеса, парвовируса В19 и вирус краснухи также считаются этиологическими триггерами заболевания [6,63].

В пользу вирусной теории свидетельствуют обнаружение вирусоподобных частиц в синовиальной оболочке пораженного сустава, возникновение процесса на фоне вирусной инфекции, сходство рецепторов для компонента С3 комплемента системы, выявленных на клетках синовиальной оболочки суставов, с рецепторами для вируса Эпштейна - Барра.

Среди вирусов, как этиологических факторов ревматоидного артрита, наибольшее внимание исследователи уделяют вирусу Эпштейн-Барра. [6]. Имеются следующие доказательства роли этого вируса в развитии ревматоидного артрита:

- повышенные титры антител к вирусу Эпштейн-Барра выявляются у 80% больных;
- В-лимфоциты больных ревматоидным артритом в большей мере инфицированы вирусом Эпштейн-Барра, чем В-лимфоциты здоровых людей;
- вирус может индуцировать синтез ревматоидного фактора;
- выявлено антигенное сходство между компонентами вируса и участком бета-цепи молекул HLA DW4, DW14, DR.

Однако убедительных данных в пользу гипотезы прямого участия микроорганизмов и вирусов в возникновении ревматоидного артрита пока нет.

К сегодняшнему дню не вызывает сомнений, что факторами риска ревматоидного артрита являются:

- женский пол;
- возраст 45 лет и старше;
- наследственная предрасположенность;
- наличие вышеназванных HLA-антигенов;
- сопутствующие заболевания (носоглоточная инфекция, врожденные дефекты костно-суставной системы).

Таким образом, анализ литературных источников свидетельствует о том, что этиологическая роль различных факторов как причины возникновения ревматоидного артрита остается неоднозначной, что позволяет говорить о полиэтиологичности ревматоидного артрита.

Представления о патогенезе ревматоидного артрита в процессе накопления новых научных данных также претерпели ряд изменений. В основе патогенеза ревматоидного артрита лежат генетически детерминированные аутоиммунные процессы, возникновению которых способствует дефицит Т-супрессорной функции лимфоцитов.

На сегодняшний день основную роль в патогенезе ревматоидного артрита отводят двум взаимосвязанным процессам: антиген-специфическая активация CD4 - лимфоцитов по Th 1 типу, которая характеризуется синтезом интерлейкина-2, интерлейкина-17, интерферона - гамма, а также нарушением баланса между продукцией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с преобладанием синтеза провоспалительных цитокинов [70,78]. При ревматоидном артрите в синовиальной мембране значительно возрастает количество активированных Т- и В- лимфоцитов, тучных клеток, макрофагов, которые вовлекаются в процесс неоваскуляризации и лимфоангиогенеза.

Хронизация воспаления достигается за счет деструкции хрящевой и костной ткани и нарастания количества активированных фибробластов, хондроцитов, остеокластов. В настоящее время ключевую роль в этих процессах отводят цитокинам. Как известно, цитокины - это низкомолекулярные белковые клеточные регуляторы, являющиеся медиаторами роста и дифференцировки гемопоэтических, лимфоидных и мезенхимальных клеток, иммунных реакций и воспаления. Их действие может осуществляться как паракринным так и аутокринным путем через специфические рецепторы. Они вырабатываются преимущественно клетками иммунной системы, костного мозга, фибробластами, тромбоцитами,

моноцитами, макрофагами. К цитокинам относятся колониестимулирующие факторы, интерлейкины, интерфероны, факторы роста [78].

При ревматоидном артрите основным местом синтеза основных провоспалительных, а также некоторых противовоспалительных цитокинов является синовиальная ткань. В синовиальной жидкости и тканях суставов при ревматоидном артрите содержатся в избытке цитокины интерлейкин-1, интерлейкин-6,фактор некроза опухоли (ФНО-альфа), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор. Эти цитокины образуются клетками, выстилающими синовиальную оболочку, а также макрофагами и фибробластами, расположенными под ней, и обладают способностью значительно стимулировать воспалительный процесс [24, 78,108,118,119].

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 [21,35]. Биологическая активность ФНО-α опосредуется связыванием со специфическими рецепторами, экспрессированными на различных клетках, в том числе на нейтрофильных лейкоцитах, эндотелиоцитах, фибробластах, кератиноцитах. ФНО-α запускает механизм активации факторов транскрипции (NF-kB, AP-1, JNK), которые, в свою очередь, регулируют активность генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, и индуцируют программированную гибель клеток (апоптоз) [67,70,78,148].

В патогенезе ревматоидного артрита большое значение придается нарушению функционирования иммунной системы с образованием в частности иммунных комплексов. У больных ревматоидным артритом отмечается наличие аутоантител в сыворотке крови и иммунных комплексов в синовиальной жидкости; активный синтез иммуноглобулинов плазматическими клетками, инфильтрирующими синовиальные ткани. Плазматические клетки синовии продуцируют измененный агрегированный IgG. В свою очередь, он

распознается иммунной системой как чужеродный антиген, и плазматические клетки синовии, лимфоузлов, селезенки начинают вырабатывать к нему антитела - ревматоидные факторы. Важнейшим является ревматоидный фактор класса IgM, который обнаруживается у 70-80% больных ревматоидным артритом [70].

Взаимодействие агрегированного IgG с ревматоидными факторами приводит к образованию иммунных комплексов, которые фагоцитируются нейтрофилами и макрофагами синовиальной оболочки. Процесс фагоцитоза сопровождается повреждением нейтрофилов, выделением лизосомальных ферментов, медиаторов воспаления (гистамин, серотонин, кинины, простагландины, лейкотриены), что вызывает развитие воспалительных, деструктивных и пролиферативных изменений синовии и хряща. Развитие иммунных комплексов способствует также агрегации тромбоцитов, формированию микротромбов, нарушениям в системе микроциркуляции. Повреждение иммунными комплексами тканей сустава ведет к дальнейшему аутоантителообразованию и хронизации воспалительного процесса [70,73,78].

Аутоиммунный воспалительный процесс способствует формированию паннуса - грануляционной ткани, которая образуется из воспаленной синовиальной оболочки, в составе которой обнаруживаются активно пролиферирующие фибробласты, лимфоциты, макрофаги. Размеры паннуса прогрессивно увеличиваются: он проникает из синовиальной ткани в хрящ и способствует его разрушению посредством воздействия ферментов, продуцируемых цитокинами внутри самого паннуса. Постепенно внутрисуставный хрящ истончается, заменяется грануляционной тканью и формируется анкилоз [54,63]. Хронический воспалительный процесс околосуставных тканей, капсулы суставов, связок, сухожилий приводит к развитию деформаций суставов, подвывихам, контрактурам. В настоящее время существует точка зрения, что аутоиммунные процессы играют ведущую роль на ранних стадиях ревматоидного артрита, а на поздних стадиях большее

значение имеют неиммунные механизмы (то есть способность паннуса к росту, инвазии и разрушению суставного хряща).

Таким образом, ревматоидный артрит характеризуется с одной стороны сложным, многогранным механизмом развития, а с другой стороны не все факторы, принимающие участие в развитии ревматоидного артрита изучены полно, в частности недостаточно изучена роль системы гемостаза в развитии ревматоидного артрита.

1.1.2. Роль системы гемостаза в патогенезе ревматоидного артрита.

Система гемостаза - биологическая система организма, сформированная в процессе эволюции, обеспечивающая остановку кровотечений, сохранение реологических свойств крови, принимающая участие в поддержании резистентности сосудистой стенки. В настоящее время известно, что развитие хронического воспаления при ревматоидном артрите приводит, в том числе, и к существенным сдвигам в системе гемостаза. Система гемостаза представлена несколькими компонентами:

- клеточные факторы (тромбоциты, лейкоциты, эритроциты);
- плазменные факторы гемостаза (прокоагулянты, антикоагулянты, каликреин - кининовая система, фибринолитическая система);
- сосудистый эндотелий [31].

Важная роль в системе гемостаза отводится тромбоцитам, которые принимают участие во многих звеньях патогенеза ревматоидного артрита [31]. Тромбоциты являются не только клетками первичного гемостаза, но и играют гораздо более широкую роль в развитии различных патологических процессов, одним из которых является аутоиммунное воспаление. Известно, что тромбоциты являются источником провоспалительных медиаторов [31]. При ревматоидном артрите наблюдается умеренное повышение тромбоцитов, что связывают с активацией провоспалительных цитокинов, обладающими мегакариоцитопоэтическими свойствами. Доказано, что у больных

ревматоидным артритом тромбоцитозом отмечается повышение уровня интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-4 [79,143]. Наряду с изменением количества тромбоцитов, изменяется и их агрегационная способность. По данным ряда авторов, при ревматоидном артрите отмечено увеличение степени агрегации, укорочение времени агрегации тромбоцитов [79,87,143].

Иммунокомплексное поражение сосудистой стенки приводит к активации тромбоцитов и адгезивных белков субэндотелия, представленные фактором Виллебранда, коллагеном, фибронектином, а также изменению реологических свойств крови [79,87,143,150].

Как известно, плазменные факторы гемостаза представлены прокоагулянтами с предшественниками и ингибиторами, антикоагулянтами (гепарин и его комплексы), фибринолитической системой, каликреин - кининовой системой, системой комплемента [31].

Прокоагулянты представлены тринадцатью факторами свертывания крови, некоторые из которых синтезируются в печени и являются витамин К-зависимыми. Антикоагулянты в настоящее время выделены в отдельную антикоагулянтную систему, включающую как генетически детерминированные антикоагулянты, так и продукты, возникающие в процессе свертывания и фибринолиза. К антикоагулянтам относят гепарин, антитромбин III, протеины С и S, макроглобулин [31].

Хроническое воспаление при ревматоидном артрите выступает пусковым механизмом активации коагуляционного звена гемостаза, способствует дефициту физиологических антикоагулянтов, снижению фибринолитической активности и антитромбина III, что в целом создает патогенетические предпосылки для возникновения гемокоагуляционных расстройств. Возникающий дисбаланс механизмов коагуляции и фибринолиза, является общим для пациентов с ревматоидным артритом и ассоциирован с активностью воспалительного процесса, стадией артрита, длительностью заболевания и в

большей степени выражен при системных проявлениях ревматоидного артрита.

По данным ряда авторов, между некоторыми показателями системы гемостаза (фибриноген, фактор Виллебранда, протеины С и S) в том числе и между количеством, средним объемом, агрегационной способностью тромбоцитов и активностью ревматоидного артрита существует прямая связь [34,79,129,145]. Однако, по данным Redaitene E. (2005 г), никакой связи между показателями свертывания крови и активностью воспалительного процесса у больных ревматоидным артритом не обнаружено, за исключением увеличения числа тромбоцитов.

В регуляции активности системы гемостаза принимают участие и эндотелиальные клетки микроциркуляторного русла.

Длительное время эндотелиальный слой считали инертной оболочкой, выстилающей сосуд изнутри. Лишь во второй половине XX века эндотелий стали рассматривать в качестве метаболически активного органа, оказывающего влияние на регуляцию тонуса сосудов и на течение различных процессов, происходящих внутри сосудистого русла [40].

Механизм участия эндотелия в возникновении и развитии различных патологических состояний многогранен и связан не только с регуляцией сосудистого тонуса, но и с участием в процессе тромбообразования, защиты целости сосудистой стенки, атерогенеза и других процессов [107].

Клетки эндотелия участвуют в регуляции активности эритроцитов, тромбоцитов, других клеток крови, влияя на их адгезивные и агрегационные свойства, оказывает влияние на антикоагулянтную и фибринолитическую активность плазмы, реологические свойства крови, то есть являются важнейшим компонентом сложной саморегулирующейся системы, поддерживающей гомеостаз и обеспечивающей тромборезистентность сосудистой стенки [31,40,52].

В норме эндотелий сосудов секретирует как вазоконстрикторы (ангиотензин II, эндотелины, тромбоксан А2), так и вазодилататоры (оксид

азота, эндотелиальный гиперполяризующий фактор, простациклин), эффекты которых в физиологических условиях сбалансированы [31,52]. Хронический воспалительный процесс при ревматоидном артрите закономерно приводит к эндотелиальной дисфункции - структурно-функциональному повреждению эндотелия, которая является фундаментальным механизмом развития различных патологических процессов [37]. Дисфункция эндотелия выявляется уже на ранней стадии болезни, независимо от активности процесса, наличия системных проявлений, длительности заболевания. У больных ревматоидным артритом выявлены нарушения антитромбогенной активности сосудистой стенки, вазорегулирующей функции эндотелия, повышение маркеров повреждения эндотелия, в первую очередь фактора Виллебранда [79]. В настоящее время фактор Виллебранда-общепризнанный маркер эндотелиальной дисфункции. Избыточное количество фактора Виллебранда стимулирует агрегационную способность тромбоцитов и их адгезию к субэндотелию, способствует формированию тромбов в микрососудах и усилению уже имеющихся нарушений реологических свойств крови. Уровень фактора Виллебранда отражает степень активации коагуляционного гемостаза при ревматоидном артрите [32,79,103]. Повышение уровня фактора Виллебранда в плазме крови является характерным для больных ревматоидным артритом и нарастание его следует рассматривать как один из компонентов формирования воспалительного процесса [32].

Таким образом, несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению гемостаза у больных ревматоидным артритом, многие данные носят противоречивый характер, а вопросы, связанные с изучением влияния низкоинтенсивного лазерного облучения крови на систему гемостаза остаются неизученными.

1.2. Феномен эндогенного аторозеткообразования периферической крови при ревматоидном артрите.

За аторозетку принимается клеточная ассоциация, образованная моноцитом, либо нейтрофилом и плотно прилегающими к нему эритроцитами, число которых составляет 4-6, а иногда - 6-8.Сам феномен аторозеткообразования является актом аутоагрессии и соответственно ее признаком.

По данным многочисленных работ внутрисосудистое аторозеткообразование имеет место в крови здоровых людей [15,16,17,18,]. В этом случае, количество эндогенных аторозеток составляет у взрослых людей 1,4±0,4 на 200 клеток [15,18]. При патологических состояниях нередко наблюдаются явления экзоцитарного лизиса эритроцитов, входящих в состав аторозеток. Явление экзоцитарного лизиса эритроцитов является завершающей стадией внутрисосудистого розеткообразования и возникает в результате выхода из розеткообразующих гранулоцитов, моноцитов и внедрения в эритроциты лизосомальных ферментов и других цитотоксических веществ с последующим повреждением ими эритроцитарных мембран и части прилегающей цитоплазмы. Экзоцитарный лизис эритроцитов может иметь место при заболеваниях, сопровождающихся аутоиммунными процессами и явлениями аутоагрессии. При различных острых и хронических заболеваниях в фазе обострения увеличение, либо уменьшение в периферической крови количества аторозеток и аторозеток с лизисом является отражением тяжести клинического состояния пациента, а также отражает процесс его выздоровления [45]

Прием лекарственных препаратов, длительное действие на организм токсических веществ сопровождается увеличением интенсивности

ауторозеткообразования и появляется наклонность к уменьшению количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови [45].Так, по данным Коричкиной Л.Н. (2011г), у пациентов с гипертонической болезнью при увеличении длительности терапии антигипертензивными препаратами в крови увеличивается общее количество ауторозеток и ауторозеток с лизисом [45].

У пациентов со стенокардией напряжения стабильной под влиянием препаратов увеличивается общее число ауторозеток и ауторозеток с лизисом в капиллярной крови. При применении внутривенного лазерного облучения крови в комплексной терапии у больных со стабильной стенокардией незначительно увеличивается количество ауторозеток в крови, в то же время их количество с экзоцитарным лизисом снижается. [45].

При остром коронарном синдроме происходит разнонаправленные изменения количества эндогенных ауторозеток капиллярной крови. При этом, при нестабильной стенокардии наблюдается невысокое количество ауторозеток, а при при крупноочаговом инфаркте миокарда их количество существенно возрастает. У пациентов с Q - образующим инфарктом миокарда в периферической крови наблюдаются ауторозетки, которые образованны нейтрофилами, преимущественно палочкоядерными (нейтрофильные ауторозетки), а при развитии осложнений могут выявляться ауторозетки, образованные тромбоцитами (тромбоцитарные ауторозетки) [16,19].

У больных с хронической сердечной недостаточностью число ауторозеток вообще и ауторозеток с лизисом эритроцитов отчетливо повышается с нарастанием стадии заболевания, с увеличением количества принимаемых лекарственных препаратов и длительности лечения [45].

Вместе с тем в доступной нам литературе мы не встретили данных о феномене эндогенного ауторозеткообразования при ревматоидном артрите, а с учетом того, что в основе ревматоидного артрита лежат различные аутоиммунные процессы, изучение динамики содержания ауторозеток при данной патологии и оценка влияния низкоинтенсивного лазерного облучения на

эти процессы представляется нам весьма актуальным.

1.3. Нарушения в микроциркуляторном русле при ревматоидном артрите.

Микроциркуляция обусловливает поддержание обменных процессов в органах и тканях, а также участвует в сложных механизмах экстраорганной и местной регуляции. Под микроциркуляторным руслом (МЦР) понимаются мелкие сосуды, такие как артериолы, прекапилляры, гемокапилляры, посткапиллярные венулы, артериоловенулярные анастомозы. Микроциркуляторное русло вместе с лимфатическими капиллярами и окружающей соединительной тканью представляет собой единый функциональный комплекс, обеспечивающий регуляцию кровенаполнения органов, транскапиллярный обмен и дренажно-депонирующую функцию. С помощью микроциркуляторного русла осуществляется тесное гематоинтерстициальное и лимфоинтерстициальное взаимодействие, направленное на поддержание необходимого уровня метаболизма в органах и тканях в соответствии с их собственными потребностями, а также потребностями организма в целом [82].

Расстройства микроциркуляции могут носить самый разнообразный характер и встречаются у больных гипертонической болезнью, ишемической болезнью, язвенной болезнью, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, пневмониях, многих аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром [23,44,73].

При ревматоидном артрите система микроциркуляции подвергается существенным изменениям. По данным Запрягаевой М.Е. (2004 г.), уже в дебюте ревматоидного артрита выявляются нарушения в системе микроциркуляторного русла, которые характеризуются повышенной вазомоторной активностью сосудов и высокой перфузией, коррелирующие с возрастом, длительностью ревматоидного артрита, а также с высокой

воспалительной активностью [37].

Показано также, что при ревматоидном артрите в результате нарушений микроциркуляции развивается тканевая гипоксия, которая приводит к увеличению синтеза тромбомодулина, изменению проницаемости эндотелия, преобладанию вазоспастических реакций и, как следствие, приводит к нарастанию дисфункции эндотелия [37,41].

У больных ревматоидным артритом нарушения на уровне микроциркуляторного русла проявляются также и изменениями гемодинамических типов микроциркуляции. Так, в исследовании Каде Е.А. (2006 г.) установлено, что у больных ревматоидным артритом преобладает патологический застойный тип кровотока с ареактивным типом реагирования на прекращение артериального притока в микроциркуляторное русло, а изменения в системе микроциркуляции зависят от выраженности активности процесса и давности течения заболевания [41]. Однако, по данным Андриенко А.В. (2013) у больных ревматоидным артритом имеются нарушения по спастико-атоническому типу [7].

Таким образом, по данным литературы, имеются противоречивые данные о характере микроциркуляторных нарушений у больных ревматоидным артритом, а влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на микроциркуляторное русло при ревматоидном артрите остается практически не изученным.

1.4. Современные принципы лечения ревматоидного артрита.

Современная концепция терапии ревматоидного артрита основана на следующих основных принципах:

- достижение полной (или хотя бы частичной) ремиссии;
- лечение базисными противовоспалительными препаратами должно быть начато в течение первых трех месяцев от начала заболевания;

- лечение должно быть максимально активным, с быстрой эскалацией дозы метотрексата до 20-25 мг/нед;

Исходя из патогенеза ревматоидного артрита эффективно воздействовать на развитие заболевания можно на двух уровнях:

- подавляя избыточную активность иммунной системы;
- блокируя выработку медиаторов воспаления, в первую очередь простагландинов.

Поскольку, помимо собственно воспаления, активация иммунной системы сопровождается многими другими патологическими процессами, воздействие на первом уровне является существенно более глубоким и эффективным, нежели на втором. Медикаментозная иммуносупрессия представляет собой основу лечения ревматоидного артрита. К иммуносупрессорам, применяющимся для лечения данного заболевания, относятся базисные противовоспалительные препараты (БПВП), биологические препараты и глюкокортикостероиды. На втором уровне действуют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды.

Базисные противовоспалительные препараты (синонимы: базисные препараты, болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, медленно действующие препараты) являются главным компонентом лечения ревматоидного артрита и при отсутствии противопоказаний должны быть назначены каждому пациенту с этим диагнозом. Особенно важно максимально быстрое назначение БПВП (сразу после установления диагноза) на ранней стадии, когда имеется ограниченный период времени (несколько месяцев от появления симптоматики) для достижения наилучших отдаленных результатов - так называемое «терапевтическое окно» [8,61,62,65,66,91,94,159].

Классические базисные противовоспалительные препараты обладают следующими эффектами:

- способность подавлять активность и пролиферацию иммунокомпетентных клеток, а также пролиферацию синовиоцитов и

фибробластов, что сопровождается выраженным снижением клинико-лабораторной активности ревматоидного артрита;

- торможение развития эрозивного процесса в суставах;
- индуцирование стойкого клинического эффекта, в том числе его сохранение после отмены препарата;
- медленное развитие клинически значимого эффекта (обычно в течение 1-3 месяцев от начала лечения) [61,62].

Базисные противовоспалительные препараты условно могут быть подразделены на препараты первого и второго ряда. К базисным противовоспалительным препаратам первого ряда относятся следующие:

- метотрексат в настоящее время считается препаратом первой линии в лечении ревматоидного артрита и золотым стандартом базисной терапии. Согласно рекомендациям EULAR и ACR (2008 г), метотрексат является стартовым препаратом для монотерапии или в сочетании с другими базисными противоревматическими средствами. Рекомендуемые дозы - 7,5-25 мг в неделю - подбираются индивидуально путем постепенного повышения на 2,5 мг каждые 2-4 недели до достижения хорошего клинического ответа либо возникновения непереносимости. Препарат дается внутрь (еженедельно в течение двух последовательных дней дробно в 3-4 приема каждые 12 ч). В случае неудовлетворительной переносимости метотрексата при приеме внутрь за счет диспепсии и других жалоб, связанных с желудочно-кишечным трактом, препарат может быть назначен парентерально (одна внутримышечная или внутривенная инъекция в неделю). Вместе с тем достижение эффективных доз препарата ограничено высокой вероятностью развития таких побочных эффектов, как анемия, лейкопения, агранулоцитоз, плохой переносимостью препарата пациентами. Применение препарата ассоциируется с развитием инфекционных осложнений [62,65];
- лефлуномид (арава). Назначается внутрь по 100 мг в сутки в течение 3 дней, затем 20 мг в сутки постоянно. У пожилых больных, при

заболеваниях печени, когда высок риск непереносимости препарата лечение можно начинать с дозы 20 мг в сутки. По эффективности сопоставим с метотрексатом, имеет несколько лучшую переносимость. Стоимость лечения лефлуномидом достаточно высока, поэтому он чаще назначается при наличии противопоказаний к применению метотрексата, его неэффективности или непереносимости, однако может использоваться и как первый базисный препарат[8].

- сульфасалазин. Клиническая практика показывает, что достаточный контроль над течением болезни сульфасалазин обычно обеспечивает при умеренной и низкой активности ревматоидного артрита.

В современной терапии ревматоидного артрита все большее распространение получают генно-инженерные биологические препараты, действие которых направлено на специфические компоненты патогенеза ревматоидного артрита и осуществляющим целенаправленное («точечное») блокирование ключевых моментов воспаления с помощью антител или растворимых рецепторов к цитокинам, а также другим биологически активным молекулам[3,64,92,102,112,132]. Биологические методы терапии показаны, если лечение препаратами из группы БПВП (такими, как метотрексат) не является адекватным вследствие недостаточной эффективности или неудовлетворительной переносимости.

Для биологических препаратов характерны выраженный клинический эффект и достоверно доказанное торможение деструкции суставов. Эти признаки позволяют относить биологические препараты к группе базисных противовоспалительных препаратов.

На сегодняшний день нет однозначного мнения касаемо применения их в качестве монотерапии при ревматоидном артрите. Последние данные показали лучшие результаты у пациентов с ранним ревматоидным артритом (1-3 года), применявших комбинацию метотрексата и генно-инженерного биологического препарата (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, абатацепт или ритуксимаб)

по сравнению с монотерапией метотрексатом [64]. Анализ базы данных исследований с 2000 по 2012 год позволил установить, что комбинация базисных противовоспалительных препаратов с биологическими препаратами может увеличить долю пациентов, достигших ремиссии, а также влияет на достижение положительных рентгенологических и функциональных результатов [64]. Однако, накопленный к сегодняшнему дню опыт практического использования генно-инженерных биологических препаратов, свидетельствует не только о высокой эффективности, но и о высоком риске развития ряда серьезных побочных эффектов, среди которых наиболее часто отмечаются различные инфекционные осложнения. Инфекционные осложнения у больных ревматоидным артритом развиваются в 1,5 раза чаще, чем в популяции, и занимают второе-третье место по частоте среди причин смерти этих пациентов [12,13,64,84,108]. Восприимчивость больных к инфекционным осложнением объясняется тем, что мишенью воздействия генно-инженерных биологических препаратов являются некоторые звенья иммунной системы человека такие, как ФНО-α, Т и В-лимфоциты, ИЛ-6, ИЛ-1.

Немаловажным препятствием для более широкого применения генно-инженерных биологических препаратов в терапии ревматоидного артрита является их малая доступность больным из-за высокой стоимости.

Таким образом, анализ литературных источников позволяет считать, что в настоящее время не все механизмы возникновения и развития ревматоидного артрита раскрыты и изучены. Вместе с тем лечение ревматоидного артрита проводится препаратами различных фармакологических групп, оно длительное, не всегда приводит к желаемому результату, часто сопровождается возникновением ряда нежелательных реакций и является весьма дорогостоящим в медико-социальном отношении. Все это обусловливает необходимость поиска новых методов лечения, в том числе и немедикаментозных.

1.5. **Современные представления о патогенетических механизмах лазеротерапии**.

Появление лазера, принципиально нового источника электромагнитных волн оптического диапазона, произошло в XX веке. Понятие «ЛАЗЕР», являющееся акронимом, расшифровывается начальными буквами английской фразы: Light Amplification Stimulated Emission of Radiation, что в переводе означает: «Усиление света путём вынужденной эмиссии излучения». Лазерное излучение, обладающее фиксированной длиной волны (монохроматичность), одинаковой фазой излучения фотонов (когерентность), малой расходимости пучка (высокую направленность) и фиксированной ориентацией векторов электромагнитного поля в пространстве (поляризацию), используется в медицинской практике свыше двадцати лет. За последнее время накоплен большой клинический опыт, определяющий многогранность эффектов лазерного излучения. Однако не все механизмы клинических эффектов лазерного излучения изучены досконально, многие остаются на уровне гипотез. На сегодняшний день рассматриваются несколько предположений о механизмах благоприятного воздействия и высказываются различные мнения о предполагаемых акцепторах НИЛИ [4,22,43].

Согласно современным представлениям о механизме действия лазерного излучения, в основе взаимодействия лазерного излучения и биологического объекта лежат различные биофизические и биохимические реакции, сопряженные с резонансным поглощением света тканями, а также передача лазерного света жидкими средами организма другим тканям. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что возможными акцепторами лазерного излучения могут быть железо и медьсодержащие ферменты.

Некоторые авторы считают, что в основе действия лазерного излучения

лежит поглощение квантов света определенной длины волны. При этом Н.Ф. Гамалей (1987) решающую роль в поглощении кванта света отводит специальной регулирующей системе, которая является пигментом из группы порфиринов, тогда как Г.Е.Бриль (1996) считает точкой приложения кванта света молекулярный кислород, который переходит в активное состояние и, воздействуя на клеточные мембраны, модифицирует метаболизм и функцию клеток [22].

Теория, объясняющая положительное действие лазерного излучения с позиций нормализации процессов свободнорадикального окисления липидов, предложена С.И. Клебановым и соавторами (1995 г).

Экспериментальные работы, проведенные В.И. Козловым, В.А. Буйлиным (1992,1993 гг.), позволили им говорить о том, что лазерное излучение приводит к системному ответу на уровне клеток, тканей, органов и систем целостного организма. По их данным воздействие лазерного излучения на биологические ткани определяется длиной волны, дозой и интенсивностью светового потока. Биологический эффект обеспечивается лишь светом такой длины волны, которая способна поглощаться фоторецепторами элементов мембраны и клеточной цитоплазмой [43].

Таким образом, под действием лазерного излучения происходит изменение на всех уровнях организма - клеточном, тканевом, органном, системном и организменном: активация форменных элементов крови (эритроциты и иммунокомпетентные клетки); изменения свойств крови в целом (состав плазмы, реологические свойства и др.); системный отклик на уровне различных органов и тканей.

В настоящее время основные механизмы лечебного действия ВЛОК представляются следующим образом:

- противовоспалительное действие;
- улучшение реологических свойств крови и микроциркуляции;
- регуляция гемостатического потенциала крови;

- коррекция клеточного и гуморального звена иммунной системы;
- повышение фагоцитарной активности макрофагов;
- снижение уровня С-реактивного белка;
- изменение уровня циркулирующих иммунных комплексов;
- увеличение способности Т-лимфоцитов к розеткообразованию и ДНК-синтетической активности лимфоцитов,
- нормализация соотношения субпопуляции Т-хелперов/Т-супрессорров;
- повышение неспецифической резистентности организма;
- сосудорасширяющее действие;
- анальгезирующее действие;
- повышение кислородно-транспортной функции крови;
- повышение антиоксидантной активности крови;
- стимуляция эритропоэза;
- нормализация обменных процессов (белкового, липидного, углеводного, внутриклеточного энергетического баланса);
- нормализация и стимуляция регенераторных процессов [23,39,73,74].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют, что низкоинтенсивное лазерное излучение является мощным немедикаментозным методом воздействия на организм человека и, исходя из множества патогенетических эффектов, может использоваться в лечении различных заболеваний.

В течение последних 30-ти лет проведено большое количество исследований (преимущественно в кардиологии, при лечении сахарного диабета, гастроэнтерологии) разного уровня доказательности, оценивающих эффективность различных методик лазерной терапии и значительно меньше работ посвящено исследованию лазерного излучения в лечении ревматоидного артрита.

В двойных слепых плацебо контролируемых исследованиях показана высокая клиническая эффективность применения лазерной терапии в лечении

ревматоидного артрита. Показано, что под влиянием лазерной терапии уменьшались утренняя скованность и болевой синдром, снизился индекс Ричи, повысилась сила сжатия кистей [71,74,81].

Илич-Стоянович О. и соавторы (2000 г.) наряду с клиническим улучшением на фоне лазерной терапии отметили снижение концентрации интерлейкина -1β, растворимых рецепторов ФНО-α, растворимых форм клеточных молекул адгезии, повышение антиоксидантной активности у больных ревматоидным артритом. Лазерная терапия приводит к уменьшению экссудативно-пролиферативных явлений, лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации и регрессии синовита в биоптатах синовиальной оболочки [39,71,74,81].

Несмотря на наличие работ, посвященных различным аспектам использования лазерного излучения в лечении ревматоидного артрита, остаются неизученными механизмы положительного воздействия лазерного излучения у больных ревматоидным артритом, и, в частности, влияние ВЛОК на некоторые показатели системы гемостаза и микроциркуляторные расстройства, межклеточные взаимодействия, что послужило основанием для проведения данного исследования.

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Общая характеристика больных.

Для решения поставленной цели и задач нами было обследовано 130 человек с достоверным по критериям EULAR/ACR (2010 г.) диагнозом ревматоидный артрит в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 50,33±3,22 года), из них 18 человек (13,8%) - мужчин и 112 человек (86,2%) - женщин. Длительность ревматоидного артрита составила 6±4,4 лет. Все больные проходили клинико-лабораторное обследование, которое включало сбор жалоб, анамнеза, общеклинические исследования: ЭКГ в 12 грудных отведениях, рентгенография органов грудной клетки, а также кистей, УЗИ органов брюшной полости, почек, ЭХОКГ. В исследование не включали больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (почечная, печеночная, сердечная недостаточность), перенесших инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, с новообразовательным процессом, заболеваниями крови, туберкулезом легких, вирусным поражением печени.

Больные, включенные в исследование, давали информированное согласие на участие в нем.

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

Больные контрольной группы получали только стандартную медикаментозную терапию с применением базисных противовоспалительных препаратов (метотрексат, фолиевая кислота, нимесулид). Больные основной группы помимо базисного лечения получали курс внутривенной лазеротерапии.

Все пациенты были обследованы в динамике - при поступлении на 1-2 день и через 3дня после окончания курса терапии.

Для оценки выраженности суставного статуса использовалась оценка боли по 100 миллиметровой визуальной аналоговой шкале - ВАШ, индекс Ричи, определение числа припухших и болезненных суставов, силы сжатия кисти в кулак.

Принадлежность ревматоидного артрита к серопозитивному или серонегативному вариантам устанавливалась по реакции латекс-агглютинации. Серопозитивными считались пациенты с титром ревматоидного фактора> 1:40. Степень активности ревматоидного артрита определялась по индексу DAS 28, куда входит число болезненных и припухших суставов из 28 возможных, СОЭ, а также общая оценка состояния здоровья по ВАШ. Значения DAS28 <2,6 соответствуют ремиссии, 2,6 - 3,2 - 1 степени активности, 3,3 - 5,1 - II степени и > 5,1 - III степени.

Распределение больных в соответствии с возрастом, полом, степенью активности, наличием ревматоидного фактора, рентгенологической стадии представлена в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, среди обследованных нами больных абсолютное большинство составили женщины - 112 человек (86,1%). В исследуемых группах преобладали пациенты в возрасте от 35 до 60 лет, составив в основной группе 90 человек (69,2%) и 22 человека (17,0%) в контрольной группе, то есть в исследуемых группах преобладали лица трудоспособного возраста.

В исследуемых группах превалировали больные с суставной формой заболевания.

Серопозитивный ревматоидный артрит был выявлен у 67 (51,5%) пациентов основной группы и у 15 (11,5%) больных контрольной группы, а серонегативный артрит был отмечен нами у 33 (25,3%) и у 15 (11,5%) больных соответственно.

Данные таблицы 1 свидетельствуют, что среди больных преобладали лица со второй и третьей степенью активности в соответствии с индексом DAS 28. Так, вторая степень активности отмечалась у 82 пациента (60 - в основной группе,22 - в группе контроля), что составило 63,1 % среди исследуемых больных, третья степень активности у 46 (38 человек - основная, 8 человек - контрольная группы) больных, что составило 35,3% от общего числа исследуемых больных.

Таблица 1

Общая характеристика исследуемых больных

Показатель		Основная группа (число больных n = 100)		Контрольная группа (число больных n = 30)	
		Абс.	%	Абс.	%
Пол	Мужской(n=18)	10	7,6	8	6,2
	Женский (n=112)	90	69,2	22	16,9
Возраст	20-35	10	7,6	7	5,3
	35-60	90	69,2	23	17,0
Форма	Суставная	100	76,9	30	23,1
АЦЦП	Позитив	81	62,3	23	17,7
	Негатив	19	14,6	7	5,3
Ревматоидный фактор	позитивный	67	51,5	15	11,5
	негативный	33	25,3	15	11,5

Рентгенологическая стадия	I	10	7,6	5	3,8
	II	52	40	18	13,8
	III	34	26,1	6	4,6
	IV	4	3,1	1	0,7
Стадия	Очень ранняя	22	16,9	9	6,9
	Ранняя	23	17,7	6	4,6
	Развернутая	55	42,3	15	11,5
Степень активности по DAS 28	I	2	1,5	1	0,77
	II	60	46,2	22	16,9
	III	38	29,2	7	5,4

Распределение больных по наличию АЦЦП было следующим: в основной группе позитивными по этому показателю были 81 (62,3%) пациента, негативными 19(14,6%) человек, в контрольной группе соответственно 23 (17,7%) и 7 (5,3%) человек.

Рентгенологические стадии ревматоидного артрита определялись по модифицированной классификации Steinbroker путем стандартной рентгенографии кистей. Так, за первую стадию принимали наличие околосуставного остеопороза, за вторую - остеопороз + сужение суставной щели, могут быть единичные эрозии, за третью - признаки предыдущей стадии + множественные эрозии + подвывихи в суставах и за четвертую - признаки предыдущей стадии + костный анкилоз.

Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют, что в основной и контрольной группах, согласно рентгенологическим данным превалировали больные со второй и третьей стадиями. Так, в основной группе вторая стадия отмечалась у 52 (40%) человек, третья стадия у 34 (26,1%) человек, а в

контрольной группе вторая стадия у 18 (13,8%) человек, третья стадия у 6 (4,6%) человек.

У некоторых больных, включенных в исследование имелись сопутствующие заболевания, которые были вне стадии обострения и не могли оказать влияния на изучаемые показатели. Распределение больных по сопутствующим заболеваниям представлено в таблице 2.

Таблица 2

Сопутствующая патология у исследуемых больных

Показатель	Основная группа (n=100)		Контрольная группа (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Хронический гастрит	54	41,5	12	9,2
ГЭРБ	1	1,5	-	-
Хронический холецистит	6	4,6	-	-
Хронический бронхит	2	1,5	2	1,5
Гипертоническая болезнь	28	21,5	10	7,7
ИБС	5	3,8	6	4,6
Синдром вегетативной дисфункции	3	2,3	-	-
Хронический пиелонефрит	1	0,7	-	-

Как видно из данных таблицы 2, наиболее часто из сопутствующих

заболеваний отмечались: хронический гастрит у 54 (41,5%) пациентов основной группы и у 12 (9,2%) больных контрольной группы, гипертоническая болезнь у 28 (21,5%) больных и 10 (7,7%) соответственно.

Таким образом, представленные данные по характеристике обследуемых больных свидетельствуют о том, что группы полностью сопоставимы между собой и соответствуют целям и задачам исследования.

2.2. Методы исследования.

2.2.1. Исследование агрегационной способности тромбоцитов.

Изучение агрегационных свойств тромбоцитов проводилось с помощью анализатора агрегации тромбоцитов «АР 2110» фирмы SOLAR турбодиметрическим методом по Борну. Метод основан на эффекте светорассеяния. Склеивание тромбоцитов друг с другом приводит к уменьшению общей рассеивающей поверхности клеток, что сопровождается изменением оптических свойств исследуемого раствора. Графическим отображением агрегационного процесса является регистрируемое падение оптической плотности плазмы вследствие потребления тромбоцитов в образующихся под воздействием индукторов агрегации агрегатах.

Забор крови для исследования производили утром натощак путем пункции локтевой вены. Для предупреждения свертывания крови добавляли 3,8 % раствор цитрата натрия в соотношении 9:1.

Кровь дважды подвергали центрифугированию, при этом вначале получали плазму богатую тромбоцитами, а при повторном центрифугировании оставшейся крови получали бедную тромбоцитами плазму. В плазме, богатой тромбоцитами определялась функциональная активность, а бестромбоцитарная плазма использовалась для калибровочной шкалы оптической плотности прибора и светопропускание бестромбоцитарной плазмы принималось за 100%.

В качестве индуктора агрегации применялся адреналин в дозе 5 мкг/мл. Введение адреналина сопровождается возникновением первичной агрегации с

появлением крутой кривой. Однако затем наступает так называемая lagphase, во время которой крутизна агрегационной кривой снижается, но одновременно с этим из тромбоцитов в результате реакции выделяются эндогенные биологически активные соединения, которые вызывают так называемую вторичную волну агрегации. Проводился анализ таких параметров агрегационной кривой, как степень агрегации, скорость агрегации и время агрегации, а также качественная оценка агрегационной кривой.

- Скорость агрегации - скорость нарастания степени светопропускания плазмы на пиковом подъеме агрегационной кривой. Она измеряется в процентах в одну минуту (%/мин).
- Степень агрегации - максимальный процентный уровень светопропускания плазмы, насыщенной тромбоцитами после внесения индуктора агрегации (адреналина). За 100% принимается светопропускание бедной тромбоцитами плазмы. После внесения индуктора агрегации, светопропускание плазмы прогрессивно увеличивается за счет процесса агрегации и в итоге приближается к уровню светопропускания бедной тромбоцитами плазмы, но никогда не достигает 100%.
- Время агрегации - время между добавлением индуктора и достижением максимальной степени агрегации, измеряется в секундах (сек). После внесения индуктора агрегационная кривая выходит на плато, что означает прекращение изменения степени агрегации и/или завершение агрегации тромбоцитов.

2.2.2. Методы исследования коагуляционных свойств плазмы.

Исследования проводились с использованием коагулометра CGL 2110 фирмы «SOLAR» (Беларусь). Для исследования плазменного звена коагуляции крови определялись следующие показатели:

- Активированное частичное тромбопластиновое время - является одним из

наиболее распространенных и чувствительных тестов для выявления активности внутреннего механизма гемокоагуляции.

Принцип метода: к исследуемой плазме добавляют реагент, представляющий собой водный раствор эллаговой кислоты, являющейся активатором внутреннего пути свертывания, в комплексе с соевыми фосфолипидами. Производится регистрация времени от момента добавления ионов кальция до момента образования сгустка.

Порядок работы: в кювету с магнитным якорем вносили 50 мкл исследуемой плазмы и 50 мкл АЧТВ - реагента, инкубировали при 37 градусах в течение 3 минут. Затем добавляли 50 мкл 0,025 М раствора кальция хлорида, инициирующего образование фибрина. Время свертывания в секундах фиксировалось на индикаторе коагулометра. В норме составляет 24 - 34 секунд.

- Тромбиновое время характеризует конечный этап свертывания, т. е. скорость превращения фибриногена в фибрин.

Принцип метода: основан на определении времени образования фибринового сгустка при добавлении к плазме раствора тромбина необходимой активности.

Порядок работы: кювету с исследуемой плазмой в количестве 100 мкл инкубировали при 37 градусах в течение 2 минут, затем вносили 100 мкл рабочего раствора тромбина, приготовленного разведением лиофильно - высушенного тромбин - реагента. На коагулогическом анализаторе фиксировалось время свертывания в секундах. В норме составляет 10 - 13 секунд.

- Протромбиновое время - высокочувствительный и простой скриниговый тест, который выявляет нарушения во внешнем пути свертывания крови.

Принцип метода: при добавлении к цитратной плазме избытка тканевого тромбопластина и ионов кальция время образования сгустков фибрина зависит только от активности факторов внешнего и общего пути коагуляции :I, II, V, VII, X факторов. Измеряют время от момента добавления к плазме тромбопластина с кальцием до момента образования фибринового сгустка.

Порядок работы: вносили в кювету анализатора 100 мкл исследуемой плазмы, инкубировали в течение 2 минут при 37 градусах. Затем вносили 200 мкл ТКС (приготовление раствора ТКС: вносили во флакон с лиофильно высушенной ТКС 8 мл дистиллированной воды и растворяли при покачивании), зафиксировали время свертывания в секундах на коагулометре. В норме составляет 12 - 18 сек.

- Антитромбин III или ко - фактор гепарина - основной антагонист тромбина при образовании этого фермента в крови. Наследственный и приобретенный дефицит АТ III ведет к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания и в некоторых случаях острых тромбозов.

Принцип метода: в исследуемой плазме тепловой доработкой удаляют фибриноген, вносят стандартное количество тромбина, смесь инкубируют, затем определяют в ней остаточную активность тромбина. Чем выше активность антитромбина III, тем ниже остаточная активность тромбина, и тем медленнее происходит образование сгустка.

Порядок работы: дефибринирование достигалось путем прогревания плазмы на водяной бане при 56 градусах в течение 6 минут, затем ее центрифугировали в течение 10 минут при 3000 оборотах/мин. Разведенную рабочим буферным раствором дефибринированную плазму в количестве 100 мкл вносили в кювету коагулометра и добавляли 100 мкл тромбина, инкубировали 2 минуты при 37 градусах, затем добавляли раствор фибриногена в количестве 100 мкл, зафиксировали время образования сгустка на коагулометре. Для перевода временных показателей в % антитромбиновой активности использовали калибровочный график. В норме активность антитромбина III составляет 80 - 120%

- Протеин С представляет собой систему противосвертывания. Конечное действие системы протеина С направлено на ингибирование факторов свертывающей системы крови.

Принцип метода: активация эндогенного протеина С происходит под действием

фракции яда щитомордника, что удлиняет время свертывания плазмы в тесте АЧТВ.

Порядок работы: Для проведения анализа необходимо определить 4 показателя:

1. АЧТВ нормальной лиофильно высушенной плазмы без активатора
2. АЧТВ нормальной лиофильно высушенной плазмы с активатором
3. АЧТВ плазмы больного без активатора
4. АЧТВ плазмы больного с активатором

Результаты анализа принято выражать в НО.

НО = (АЧТВ актив /АЧТВ) больного / (АЧТВ актив /АЧТВ) калибр*НО калибр. В норме НО составляет 0,90.

Разработчиком всех наборов является НПО «Ренам», г. Москва.

2.2.3. Метод определения фактора Виллебранда.

Степень выраженности эндотелиальной дисфункции определялась по уровню выработки эндотелиальными клетками фактора Виллебранда. Метод определения активности фактора Виллебранда основан на его способности вызывать агглютинацию тромбоцитов в присутствии индуктора агрегации ристомицина. Способность к такой агглютинации сохраняется у тромбоцитов после их фиксации формальдегидом, когда полностью утрачивается реакция на другие индукторы агрегации. Для исследования использовался набор реагентов, содержащий ристомицин, фиксированные человеческие тромбоциты, буфер концентрат, стабилизаторы, а также контрольная плазма с известной активностью.

Порядок работы: исследуемую плазму непосредственно перед анализом разводили рабочим буферным раствором в 3 раза. Опускали в кювету магнитную мешалку, затем вносили 200 мкл суспензии фиксированных тромбоцитов, инкубировали в термостате агрегометра при 37°С в течение 2 минут. Переносили в измерительную ячейку кювету с прогретой суспензией тромбоцитов и перемешивали. При перемешивании вносили в кювету с

прогретыми тромбоцитами 50 мкл исследуемой плазмы. Через 1 минуту при перемешивании добавляли 50 мкл ристомицина. Регистрация проводилась в течение 5 минут. У здоровых людей активность фактора Виллебранда составляет 50 - 150%.

2.2.4. Метод определения феномена эндогенного аторозеткообразования.

Феномен внутрисосудистого розеткообразования изучался по методу Д.И. Бельченко (1990 г) [55]. Забор капиллярной крови с четвертого пальца кисти производился натощак, в утренние часы с использованием игл - скарификаторов. Каплю крови наносили на предметное стекло, сверху проводили шлифовальным стеклом под углом 45 градусов к предметному стеклу. Подводя стекло к капле ждали, пока кровь расплывется вдоль ребра, затем легким движением проводили шлифовальным стеклом вперед, не отрывая его, пока капля не иссякнет. Мазок имел желтоватый цвет и оканчивался в виде усов. В течение 30 минут проводилась фиксация мазков в смеси Никифорова, состоящей из этилового спирта 96 градусов и эфира в равных частях. Окраска мазков проводилась по Романовскому-Гимзе. Краску наливали на мазок высоким слоем и выдерживали на ровной поверхности в течение 35 минут, затем промывали водой и высушивали на воздухе. Подсчет аторозеток проводили методом микроскопии в окрашенных мазках. Аторозетки находили в самом тонком слое, ближе к концам мазка. За аторозетку принимали клеточную ассоциацию, образованную нейтрофилом с плотно прилегающими к его поверхности трех и более эритроцитов. Производился подсчет аторозеток с экзоцитарным лизисом, характеризующийся деструкцией мембран эритроцитов. Подсчет производился в абсолютном количестве, а также в процентах на 200 лейкоцитов.

2.2.5. Исследование состояния микроциркуляторного русла методом лазерной допплеровской флоуметрии у больных ревматоидным артритом.

Для исследования состояния микроциркуляторного русла использовался лазерный анализатор капиллярного кровотока - ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия). Исследование проводилось у больных в состоянии полного физического и психического покоя в положении пациента лежа на спине. Для оценки состояния микроциркуляторного русла использовалась область тыльной поверхности левого предплечья в точке, расположенной по срединной линии на 4 см выше основания шиловидных отростков локтевой и лучевой костей - зона Захарьина-Геда. Эта область является обобщающей для оценки состояния микроциркуляции, так как бедна артерио- венозными анастомозами, в связи с чем менее подвержена внешним воздействиям.

Датчик устанавливался с использованием фиксирующего устройства, обеспечивающего положение световода в исследуемой области в неподвижном состоянии.

Запись кровотока пациента в состоянии покоя производилась в течении 3-х минут. Затем производилась окклюзионная проба. Допплерограмма подвергалась обработке компьютером. В расчет входили: показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратичное отклонение ПМ (СКО), коэффициент вариации периферического кровотока ($К_V$), Mmin - базальный уровень микроциркуляции, возникающий в процессе окклюзии, Mmax - максимальный показатель реактивной гиперемии, РКК - резерв капиллярного кровотока, dM - разница между исходным и минимальным кровотоком во время окклюзии [117].

2.2.6. Методика проведения лазерной терапии.

Курс внутривенной лазерной терапии проводился в первой половине дня

с помощью аппарата лазерной терапии «Матрикс» с использованием двух излучающих головок КЛ ВЛОК -365 для УФОК с длиной волны 0,365 мкм и КЛ ВЛОК - с длиной волны 0,63 мкм, мощностью излучения на конце световода 1,5 - 2,0 мВ, непрерывный режим излучения. Курс ВЛОК состоял из ежедневных процедур на протяжении 10 дней чередованием излучающих головок. Однократное время экспозиции при использовании излучающей головки с длиной волны 0,365 мкм - 5 мин, а при использовании излучающей головки с длиной волны 0,63 мкм - 5 минут. Процедуры выполнялись ежедневно без перерыва на выходные дни.

2.3. Статистическая обработка результатов.

Для статистической обработки полученных данных использовалась программа STATISTICA 7.0.С помощью стандартных методов вариационной статистики медико - биологического профиля рассчитывали следующие величины: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Все данные представлены в виде M±m.

Для оценки статистической значимости использовался p - уровень. Статистическая значимость результата представляет собой оцененную меру уверенности в его "истинности", при этом, p-уровень - это показатель, находящийся в убывающей зависимости от надежности результата. Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p<0, 05$.

Для оценки статистической зависимости двух рядов наблюдений использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона (r). При оценке величины коэффициента корреляции r нами использовались общепринятые критерии: при $r<0,4$ - связь слабая, при $0,6<r<0,8$ - средняя степень связи и при r в диапазоне от 0,8 до 0,95 - сильная степень связи.

Построение графиков проводилось с помощью пакета программ MicrosoftGraph 7.0.

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

3.1. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на показатели системы гемостаза у больных ревматоидным артритом.

Для выявления изменений в плазменном звене гемостаза нами проводился анализ динамики активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, тромбинового времени, антитромбина III, протеина С (НО). Динамика этих показателей системы гемостаза у больных ревматоидным артритом контрольной и основной групп до и после лечения представлена в таблице 3.

Таблица 3

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

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

- ‴p<0,001 по сравнению с группой здоровых

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

p′ - достоверность показателей после лечения между основной и контрольной группой.

Как видно из таблицы 3, у больных ревматоидным артритом до лечения выявлены достоверные признаки гиперкоагуляции. Так, в обеих исследуемых группах до лечения нами отмечалось достоверное укорочение протромбинового времени, тромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени. Эти показатели составили в основной группе для АЧТВ 22,2±0,5 сек ($p<0,001$) и 21,7±1,2 сек ($p<0,001$) в контрольной группе; для протромбинового времени в основной группе 12,8±1,7 сек ($p<0,001$) и 12,6±1,1 сек ($p<0,001$) в контрольной группе; для тромбинового времени 11,2±0,9 сек ($p<0,001$) в основной группе и 11,6±0,2 сек ($p<0,001$) в контрольной группе.

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

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

В ходе исследования системы гемостаза нами отмечено, что у пациентов со второй и третьей степенью активности заболевания нарушения в системе гемостаза были более отчетливы, нежели у пациентов с первой степенью активности (таблица 4).

Как видно из таблицы 4, у обследованных пациентов до лечения с первой степенью активности АЧТВ составило 29,2±1,6 сек (норма - 32,6±1,9 сек), тогда как у пациентов со второй и третьей степенью активности уровень АЧТВ достоверно изменялся и составил 25,3±0,9 сек. ($p<0,001$) и 20,8±0,7 сек. ($p<0,001$) соответственно.

Таблица 4

Показатели системы гемостаза в зависимости от степени активности ревматоидного артрита

Степень активности (DAS 28)		**Показатели системы гемостаза**			
	АЧТВ сек	ПТВ сек	ТВ сек	Пр С (НО)	АТ III %
I	29,2±1,6	19,3±1,2	14,9±0,6	1,06±0,03	96,7±3,3**
II	25,3±0,9**	15,5±0,8**	12,3±0,7*	0,96±0,06	87,4±1,4**
III	20,8±0,7**	11,3±1,2**	10,1±0,3**	0,82±0,01**	83,3±0,8**
Норма	32,6±1,9	20,4±0,5	15,7±0,8	1,06±0,05	100±5,1
p′	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

-*p<0,01; -**p<0,001 по сравнению с группой здоровых;

p′ - достоверность показателей системы гемостаза между пациентами с первой и третьей степенью активности ревматоидного артрита.

Изменения аналогичной направленности отмечены нами при определении протромбинового, тромбинового времени, которые составили соответственно при первой степени активности 19,3±1,2 сек.(p>0,05) и 14,9±0,6 сек.(p>0,05), при второй степени активности 15,5±0,8 сек.(p<0,001) и 12,3±0,7 сек.(p<0,01), а при третьей степени активности 11,3±1,2 сек.(p<0,001) и 10,1±0,3 сек.(p<0,001).

Таким образом, анализ полученных нами данных свидетельствует о том, что у больных ревматоидным артритом по мере увеличения степени активности процесса отмечаются более выраженные и достоверные изменения в системе гемостаза, заключающиеся в укорочении времени коагуляционных тестов (рис.1).

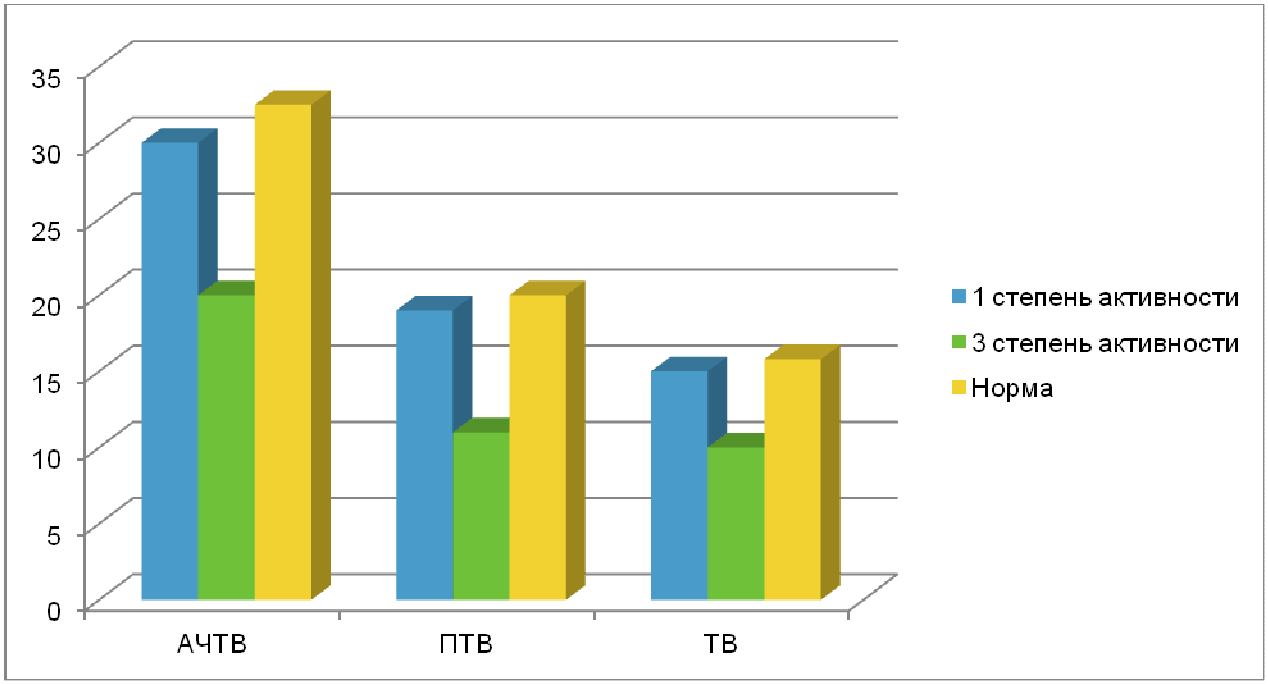

Рис.1. Динамика некоторых показателей системы гемостаза у больных с первой и третьей степенью активности ревматоидного артрита.

Как известно, антитромбин III и протеин С являются мощными антикоагулянтами. Зависимость от активности ревматоидного артрита нами выявлена также при исследовании антикоагулянтной активности крови. С увеличением степени активности заболевания уровень протеина С и антитромбина III достоверно снижался (рисунок 2, 3).Так, при первой степени активности уровень протеина С составил 1,06±0,03 (норма - 1,06±0,05), а при третьей степени активности он достоверно снижался по сравнению с первой степенью и составил 0,82±0,01 ($p<0,001$).

Аналогичные изменения претерпевал и уровень антитромбина III. Так, при первой степени активности он составил 96,7±3,3 %, что достоверно не отличалось от показателей нормы. Однако, при третьей степени активности ревматоидного артрита уровень антитромбина III достоверно снижался по сравнению с нормой и с первой степенью активности и составил 83,3±0,8% ($p<0,001$).

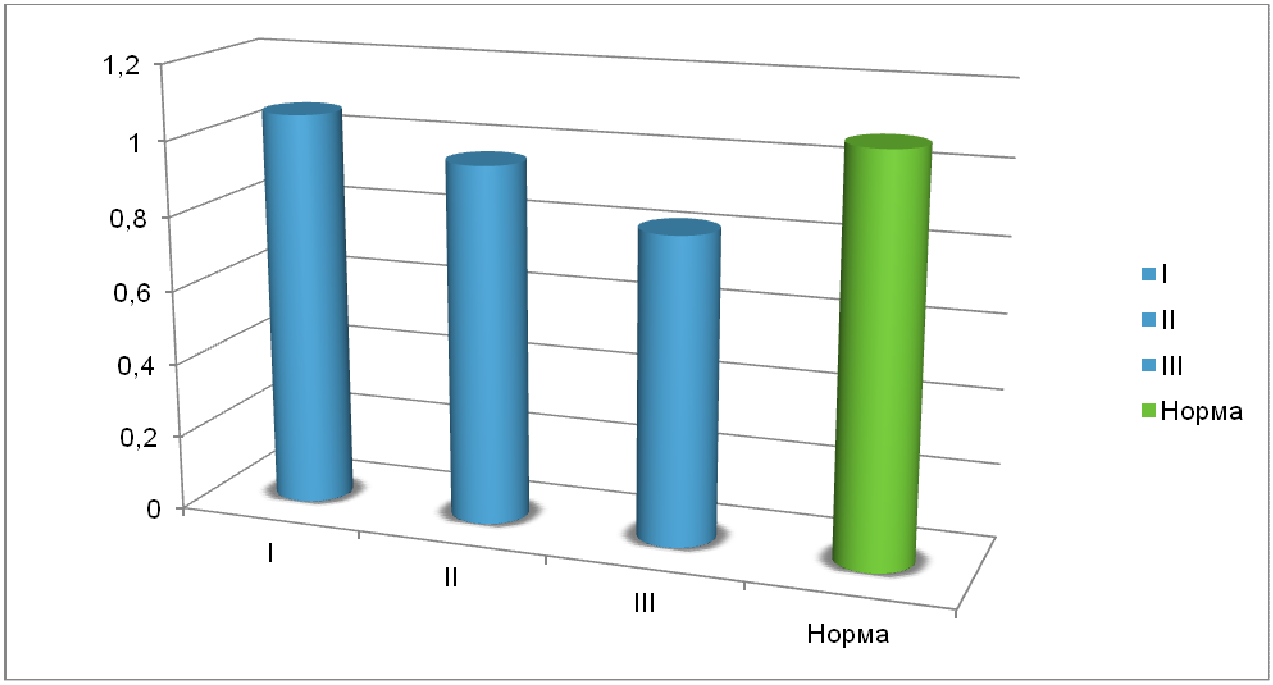

Рис 2. Зависимость уровня протеина С от активности ревматоидного артрита.

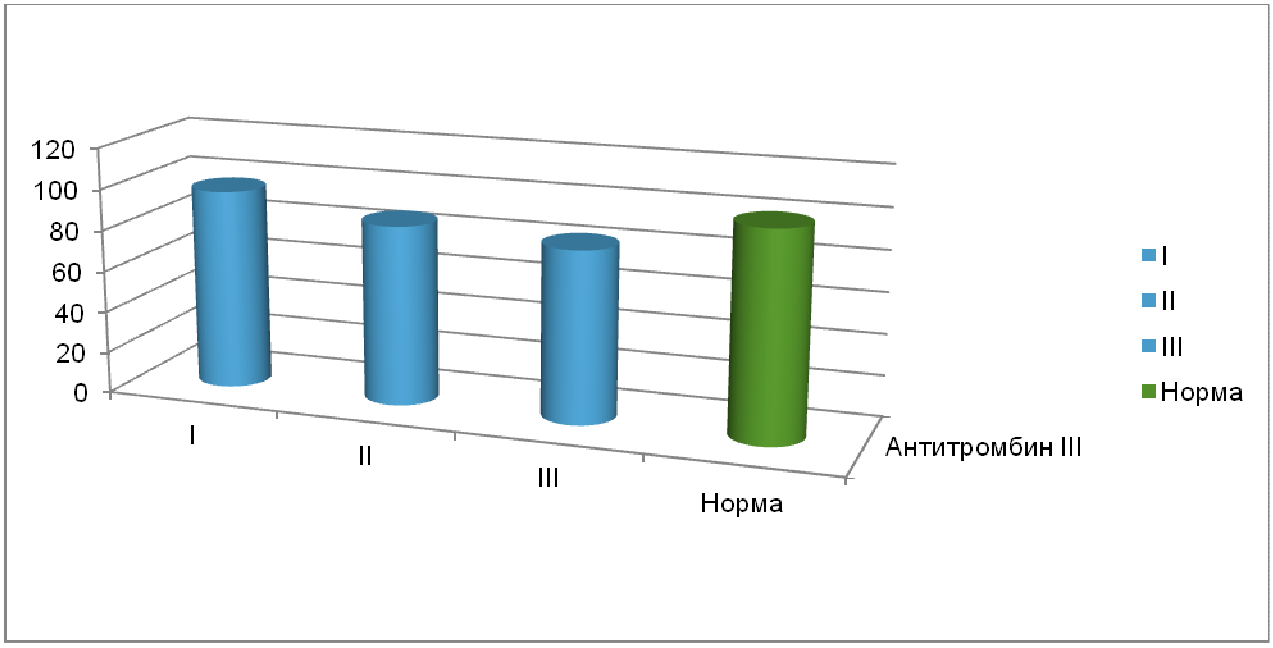

Рис. 3.Зависимость уровня антитромбина III от активности ревматоидного артрита.

По данным многочисленных работ выяснено, что около 80% пациентов с ревматоидным артритом - женщины. Данное заболевание у женщин носит более агрессивный характер. Известно, что от гендерной принадлежности пациентов зависит и артикулярный пейзаж; у лиц мужского пола чаще возникает поражение крестцово-подвздошных сочленений, а у лиц женского

пола - в патологический процесс в большей степени вовлекаются проксимальные межфаланговые суставы пальцев конечностей.

Таким образом, у больных ревматоидным артритом до лечения отмечаются выраженные гиперкоагуляционные сдвиги, которые нарастают по мере активности заболевания и в этой связи весьма интересным нам представлялось изучение влияния внутривенного лазерного облучения крови на динамику этих показателей.

После лечения, как видно из данных, представленных в таблице 3, в обеих группах происходит достоверное возрастание АЧТВ, которое в основной группе составило 28,8±0,6 сек, а в контрольной группе - 24,9±1,1 сек. Однако необходимо отметить, что в основной группе по сравнению с контрольной группой это возрастание является более выраженным и в большей степени приближается к показателю нормы (32,6±1,9 сек.), чем в контрольной группе.

В основной группе после лечения протромбиновое время достоверно возрастает до значений нормы (20,4±0,5 сек.). В то же время в контрольной группе этот показатель составил всего 14,9±0,1 сек. и достоверно не отличался от исходного уровня.

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

В сравниваемых группах после лечения уровень антитромбина III тоже носил различный характер. В основной группе больных, получающих комбинированную терапию с включением низкоинтенсивного лазерного излучения после лечения отмечается достоверная нормализация антитромбина III, которая составила 101,3±0,8% ($p<0,001$), тогда как в контрольной группе

отмечается статистически недостоверное повышение этого показателя до 95,6±3,3 %, что ниже показателя нормы.

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

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

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

В структуре патогенеза ревматоидного артрита существенно значимыми выделяют активацию сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и нарушение реологических свойств крови. Одним из главных клеточных эффектов системы гемостаза является способность тромбоцитов к агрегации и адгезии как к чужеродным поверхностям, так и друг к другу. Для оценки исходного состояния агрегационной функции тромбоцитов проводилось сравнительное исследование агрегации тромбоцитов у здоровых лиц и пациентов с ревматоидным артритом. В результате исследования выяснено, что у поступающих в стационар пациентов с ревматоидным артритом агрегационные свойства тромбоцитов патологически изменены и носят неоднородный характер. Полученные данные свидетельствуют о гиперагрегации, то есть увеличении функциональной активности тромбоцитов у большинства обследуемых. Наряду с этим, у некоторых пациентов отмечалось наличие как патологически подавленной, так и нормальной агрегационной способности тромбоцитов.

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

В основной группе распределение больных по подгруппам было следующее: 76 больных (76%) больных - I подгруппа; 16 больных (16%) - II подгруппа; 8 больных (8%) - III подгруппа. В контрольной группе распределение больных по агрегационной способности тромбоцитов составило: 21 человек (70 %) – подгруппа I; 6 человек (20%) – подгруппа II; 3 человека (10%) – подгруппа III (рисунок 4).

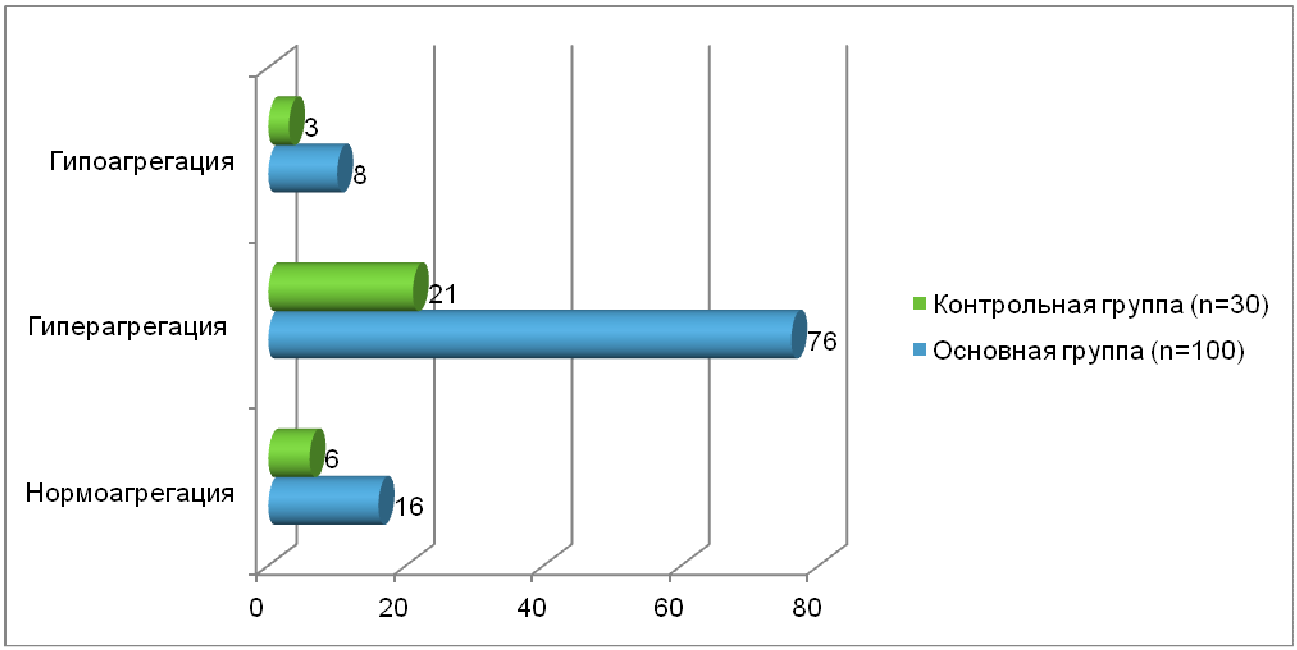

Рис. 4. Распределение агрегационной способности тромбоцитов у больных основной и контрольной групп до лечения.

С целью изучения влияния внутривенного лазерного облучения крови на показатели агрегационной способности тромбоцитов у больных ревматоидным артритом, нами проведена оценка динамики этих показателей по подгруппам.

Как видно из таблицы 5,у пациентов первой подгруппы исходно до лечения отмечается достоверное повышение степени и скорости агрегации, при этом

степень агрегации в основной группе составила 86,7±2,9% (p<0,001) и 78,9±3,4% (p<0,001) в контрольной группе.

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

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

Таблица 5

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

Показатель	**Норма**	**Контрольная группа**		**Основная группа**		**p´**
		До лечения	**После лечения**	**До лечения**	**После лечения**	
Степень агрегации, %	59,1±1,4	78,9±3,4‴	74,4±2,1	86,7±2,9‴	62,3±2,1***	0,001
Скорость агрегации, %/мин	18,2±1,2	45,2±2,9‴	39,9±1,5	47,8±4,5‴	17,9±1,6***	0,001
Время агрегации, мин	8,3±1,3	6,1±0,4	6,3±0,3	6,2±0,3	8,0±1,3	

- ‴p<0,001 по сравнению с группой здоровых: - ***p<0,001 различия до и после лечения в группах;

p´-достоверность показателей после лечения между основной и контрольной группой.

В этой подгруппе до лечения при качественном анализе агрегационных кривых отмечается отсутствие двухфазности, которая характерна для

нормального хода агрегации, быстрое формирование фазы «плато», крутой подъем агрегационной кривой, значительное повышение уровня подъема. Эти изменения являются свидетельством быстрого высвобождения из тромбоцитов различных биологически активных веществ, способствующих значительному усилению и ускорению агрегации, вовлечению новых тромбоцитов в процесс агрегации и, в итоге, формированию необратимой фазы процесса агрегации (плато на агрегационной кривой). Эти нарушения являются показателем патологической, гиперагрегации тромбоцитов в ответ на стандартные дозы индуктора агрегации - адреналина (рисунок 5).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что при ревматоидном артрите имеет место быть гиперагрегация тромбоцитов, что согласуется с данными других авторов. При этом гиперагрегация тромбоцитов не только способствует повышению вязкости крови, но и усугубляет микроциркуляторные расстройства за счет выделения вазоконстрикторных веществ активированными тромбоцитами.

Не менее важным нам представлялось оценить влияние внутривенного лазерного излучения на динамику показателей агрегационной способности тромбоцитов у больных этой подгруппы. При этом, как видно из данных, представленных в таблице 5, после лечения только в основной группе произошла достоверная нормализация всех изучаемых параметров, тогда как в контрольной группе ни один из показателей не достиг значения нормы. Так, в основной группе степень агрегации снизилась с 86,7±2,9% до 62,3±2,1% ($p<0,001$), а скорость агрегации снизилась с 47,8±4,5%/мин до 19,9±1,6%/мин ($p<0,001$). Время агрегации повысилось с 6,2±0,3 мин до 8,0±1,3 мин, что соответствует нормальному значению.

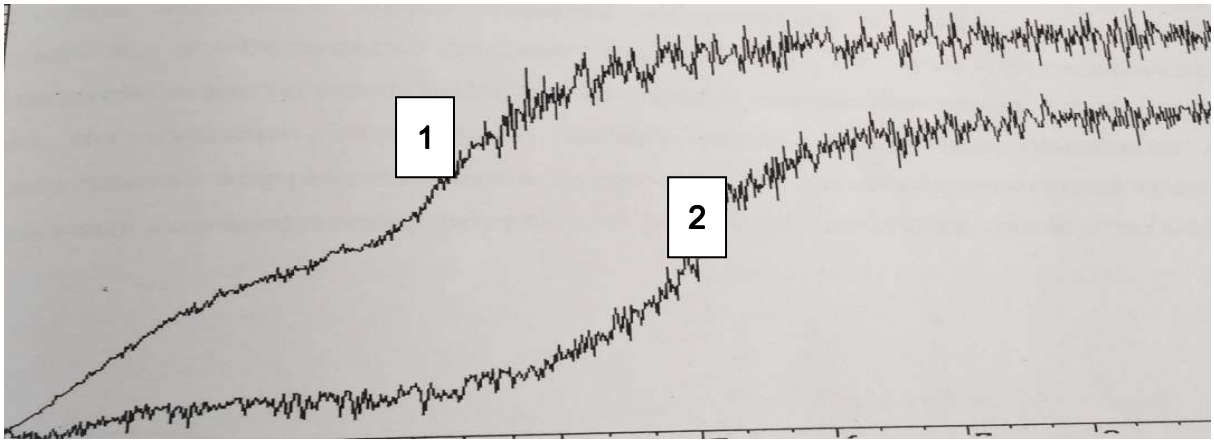

Рис.5. Агрегатограмма больного К-ва, 43 года до (1) и после (2) лечения в основной группе.

Подгруппа II пациентов с ревматоидным артритом характеризуется отсутствием патологических сдвигов, агрегационная способность тромбоцитов не нарушена, показатели агрегации соответствуют нормальным значениям, агрегационная кривая при качественном анализе также не изменена (таблица 6).

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

При качественном анализе агрегатограмм наблюдается нормальная двухфазная агрегационная кривая. Нормальная агрегационная активность тромбоцитов свидетельствует о балансе проагрегантных и антиагрегантных регуляторных влияний у второй группы больных, нормальном ответе тромбоцитов в ответ на введение адреналина (индуктора агрегации).

После лечения в обеих группах нами не отмечено существенной динамики изучаемых показателей, которые оставались в пределах изучаемых величин (рисунок 6).

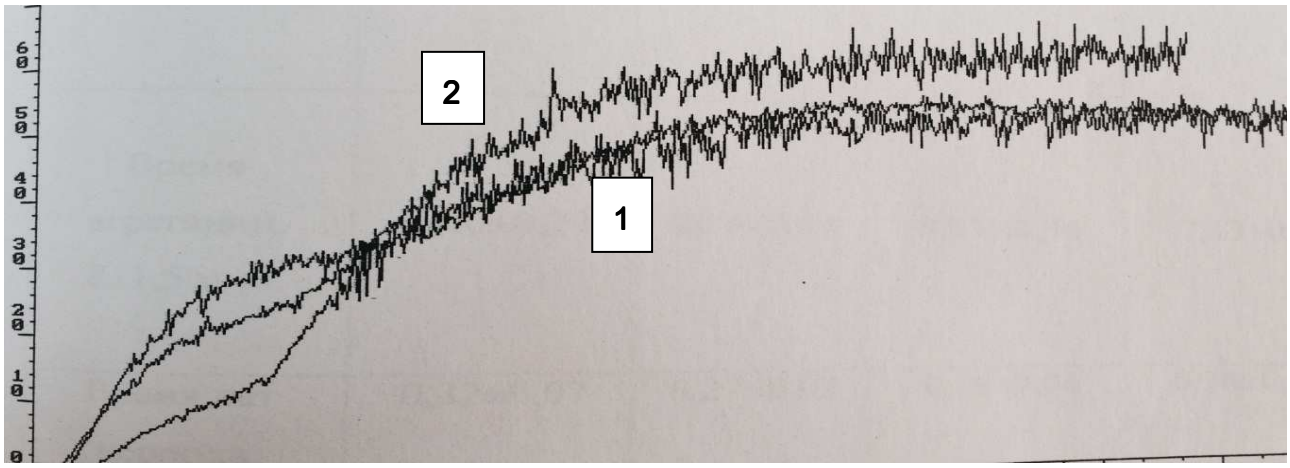

Рис.6. Агрегатограмма больного М-ва, 33 года до (1) и после (2) лечения в основной группе.

Таблица 6

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

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

В *III подгруппе* **(**таблица 7**)** больных ревматоидным артритом до лечения регистрировалась патологически подавленная агрегационная функция

тромбоцитов. Все показатели функционального состояния тромбоцитов были достоверно снижены по сравнению с группой здоровых.

Степень агрегации тромбоцитов до лечения была достоверно снижена по сравнению с нормой и составила 39,2±3,8% (p<0,05) в контрольной и 35,7±3,3% в основной группе (p<0,05). Наряду с этим нами отмечалось удлинение времени агрегации (до 9,7±0,5 мин в контрольной и 9,8±0,7 мин в основной группе) и достоверное снижение скорости агрегации тромбоцитов до 8,1±0,2%/мин и 8,9±0,5 %/мин в контрольной и основной группе соответственно (p<0,001).

Таблица 7

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

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

- ‴p<0,001 по сравнению с группой здоровых;-‴‴p<0,05 по сравнению с группой здоровых; - ***p<0,001 различия до и после лечения в группах;

p´-достоверность показателей после лечения между основной и контрольной группой.

При проведении качественного анализа обращает на себя внимание то,

что у больных ревматоидным артритом с пониженной агрегацией кривая монотонна, без четко обозначенных фаз обратимой и необратимой агрегации, степень подъема резко снижена. Угнетение агрегационной способности тромбоцитов можно объяснить повышенным потреблением в сосудистом русле функционально активных тромбоцитов.

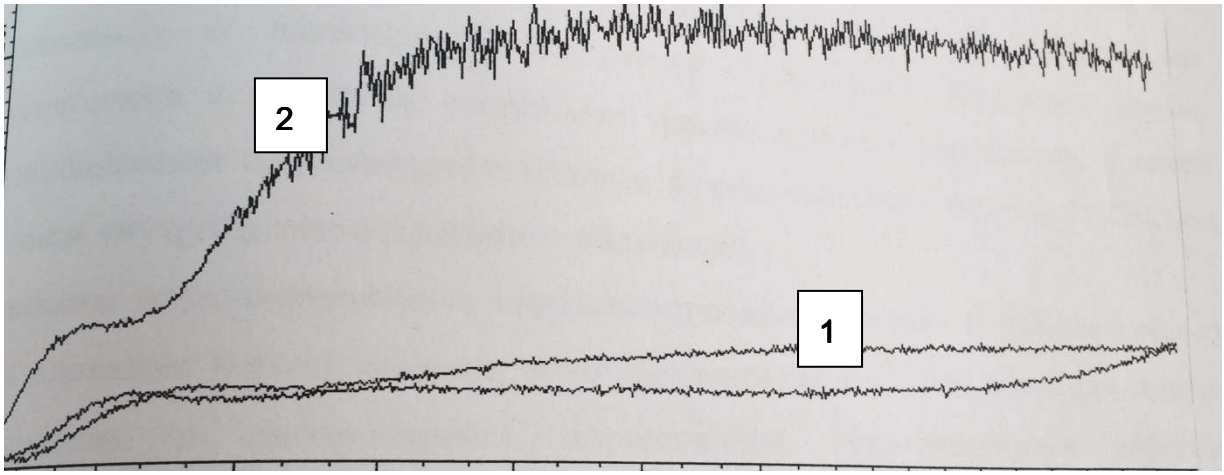

Рис.7 Агрегатограммы больных с исходно подавленной функцией тромбоцитов до (1) и после (2) лечения в основной группе.

После лечения нами отмечены прямо противоположные изменения агрегационной способности тромбоцитов в обеих группах. Так, в контрольной группе после лечения имелась лишь незначительная тенденция к повышению всех изучаемых параметров, которые так и не достигли нормальной величины. В то же время в основной группе после лечения все показатели агрегационной способности тромбоцитов достоверно возросли и достигли значения нормы. Кроме того, после лечения в основной группе показатели степени агрегации и скорости агрегации достоверно отличались от этих показателей в контрольной группе. Так, после лечения в основной группе степень агрегации составила 57,9 ±1,1%, а в контрольной группе - 49,1±1,8% ($p<0,001$), а скорость агрегации составила соответственно 16,8±1,8%/мин. и 11,7%/мин. ($p<0,001$).

Система регуляции агрегационного состояния крови является физиологической адаптивной системой, которая участвует во всех процессах организма, как физиологических, так и патологических, при условии

сохранения функционального резерва, не возникает ни лабораторных, ни тем более, клинических признаков нарушения баланса внутрисистемных регуляторных влияний, что выражается в виде нарушений функционирования двух основных - плазменного (гуморального) и клеточного (тромбоцитарного). Таким образом, гиперагрегацию или гипоагрегацию тромбоцитов у больных ревматоидным артритом можно расценивать как признак дисбаланса системы регуляции агрегатного состояния крови.

Качественный анализ агрегационных кривых после лечения подтверждает количественные сдвиги показателей агрегации. Так, у больных основной группы после лечения кривая приобретает нормальный двухфазный характер, с увеличением степени светопропускания после внесения адреналина, высоким уровнем фазы «плато» (рисунок 7). Данные изменения соответствуют нормальной агрегации. У пациентов контрольной группы после лечения кривая монопиковая, с незначительным и медленным подъемом, что отражает сохраняющееся нарушение агрегации тромбоцитов.

Таким образом, исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что независимо от направления исходного сдвига показателей агрегации тромбоцитов, внутривенное лазерное облучение крови нормализует функциональную активность тромбоцитов. У больных с избыточной функциональной активностью на фоне внутривенного лазерного облучения крови происходит снижение степени и скорости агрегации, тогда как при исходном подавлении агрегационной способности отмечается восстановление функциональной активности тромбоцитов в виде повышения степени, скорости агрегации, восстанавливается нормальная структура агрегационной кривой. В то же время нам представляется важным тот факт, что внутривенное лазерное облучение крови практически не влияет на исходно нормальную активность тромбоцитов.

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

Фактор Виллебранда признан общепризнанным маркером функциональной активности эндотелия. Повышение его активности рассматривается в качестве признака дисфункции эндотелия.

Проведенный анализ между активностью фактора Виллебранда и длительностью заболевания выявил, что при увеличении длительности ревматоидного артрита возрастает и активность фактора Виллебранда (рисунок 8). Как видно из рисунка 8 наименьший уровень фактора Виллебранда отмечается у больных с длительностью заболевания до 3 лет, а наибольшее его содержание выявлено у больных, страдающих ревматоидным артритом более 9 лет.

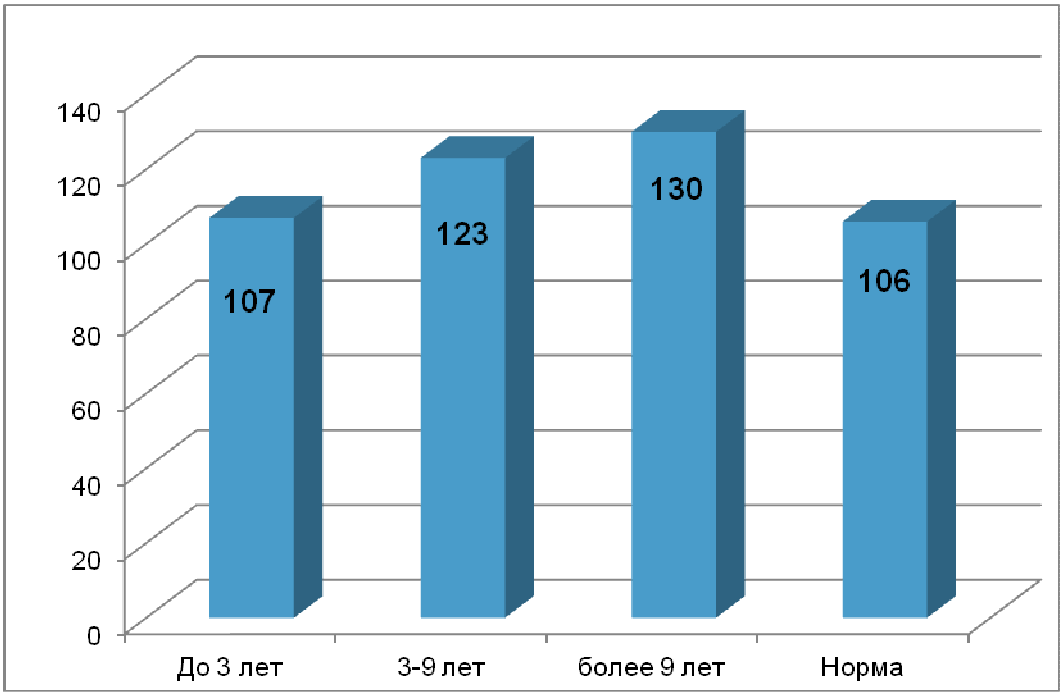

Рис. 8. Активность фактора Виллебранда у больных ревматоидным артритом с различной длительностью заболевания.

Для выявления влияния внутривенного лазерного облучения на динамику фактора Виллебранда у больных ревматоидным артритом нами проведена оценка его содержания в плазме крови до и после лечения. Полученные данные представлены в таблице 8.

Как видно из таблицы 8, до лечения у пациентов как основной, так и контрольной группы активность фактора Виллебранда была достоверно повышена и составила 133,5±2,2% (p<0,01) и 125,1±4,2% (p<0,05) соответственно.

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

Таблица 8

Динамика показателя активности фактора Виллебранда в процессе лечения

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

¯′p<0,05 ¯″p<0,01 по сравнению с группой здоровых

¯**p<0,01 различия до и после лечения в группах

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

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

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

В литературных источниках приводится множество данных о нарушениях реологических свойств крови при самой разнообразной патологии. Нарушение реологии крови обычно связывают с внутрисосудистой агрегацией форменных элементов крови и практически остаются неизученными межклеточные взаимодействия форменных элементов крови, которые также могут оказывать влияние на реологические свойства крови. Одним из механизмов межклеточных взаимодействий является эндогенное ауторозеткообразование капиллярной крови. При адгезии эритроцитов к лейкоцитам в процессе ауторозеткообразования происходит перестройка плазматической мембраны, генерация сигналов на эффекторные молекулы лейкоцитов и развиваются вторичные реакции: респираторный взрыв, приводящий к продукции прооксидантов (активных форм кислорода), катионных белков, продуктов деградации жирных кислот, то есть цитотоксических веществ. Активация лейкоцитов сопровождается слиянием их мембран с мембранами эритроцитов, а в дальнейшем к лизису мембраны эритроцита и выходу лизосомальных ферментов [15,17]. Наличие розеток с экзоцитарным лизисом возникает как в следствие тяжести патологического процесса, так и в следствие токсического действия препаратов [45].

В этой связи нам представлялось целесообразным изучить не только наличие феномена эндогенного ауторозеткообразования у больных ревматоидным артритом, но и оценить влияние внутривенного лазерного облучения крови на механизмы эндогенного ауторозеткообразования у этих больных. Полученные данные представлены в таблице 9.

Как видно из таблицы 9, у пациентов как основной, так и контрольной группы отмечается достоверное повышение общего ауторозеткообразования, которое составило 15,1±0,4 клеток в основной и 13,2±1,8 клеток в контрольной

группе.

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

При исследовании микроскопической характеристики клеток большую часть составили нейтрофильные ауторозетки (11,1±0,3 клеток в основной и 10,9±0,9 клеток в контрольной группе) (рисунок 9). Обращает на себя внимание наличие у больных ревматоидным артритом розеток с экзоцитарным лизисом (рисунок 10) составляющих 4,2±0,2 клеток в основной группе и 5,7±0,6 клеток - в контрольной.

Таблица 9

Динамика феномена ауторозеткообразования в процессе лечения

	Основная группа		**Контрольная группа**		**p′**
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Общее число ауторозеток	15,1±0,4	15,9±0,1	13,2±1,8	18,1±0,5**	0,001
Нейтрофильные ауторозетки	11,1±0,3	11,8±0,4	10,9±0,9	10,3±0,8	
Розетки с экзоцитарным лизисом	4,2±0,2	0,3±0,1***	5,7±0,6	6,1±0,9	0,001

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

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

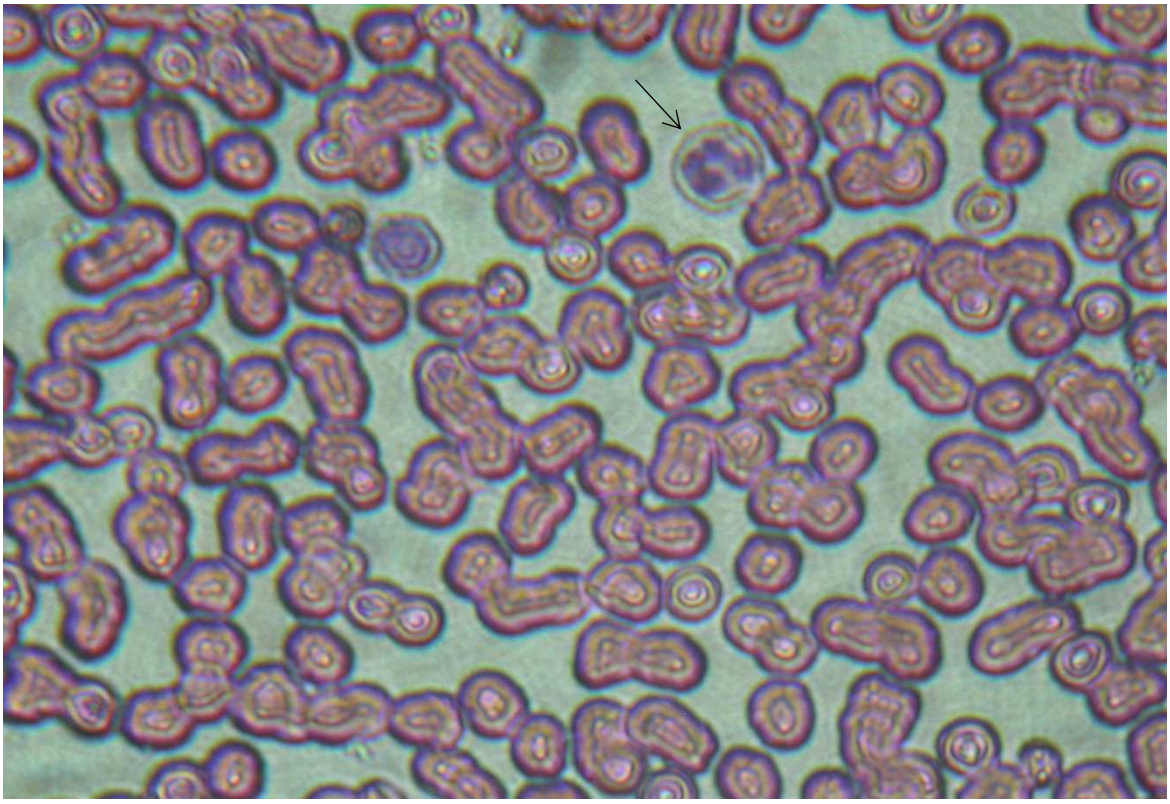

Рис. 9. Ауторозеткообразование периферической крови у больной ревматоидным артритом (собственное фото).

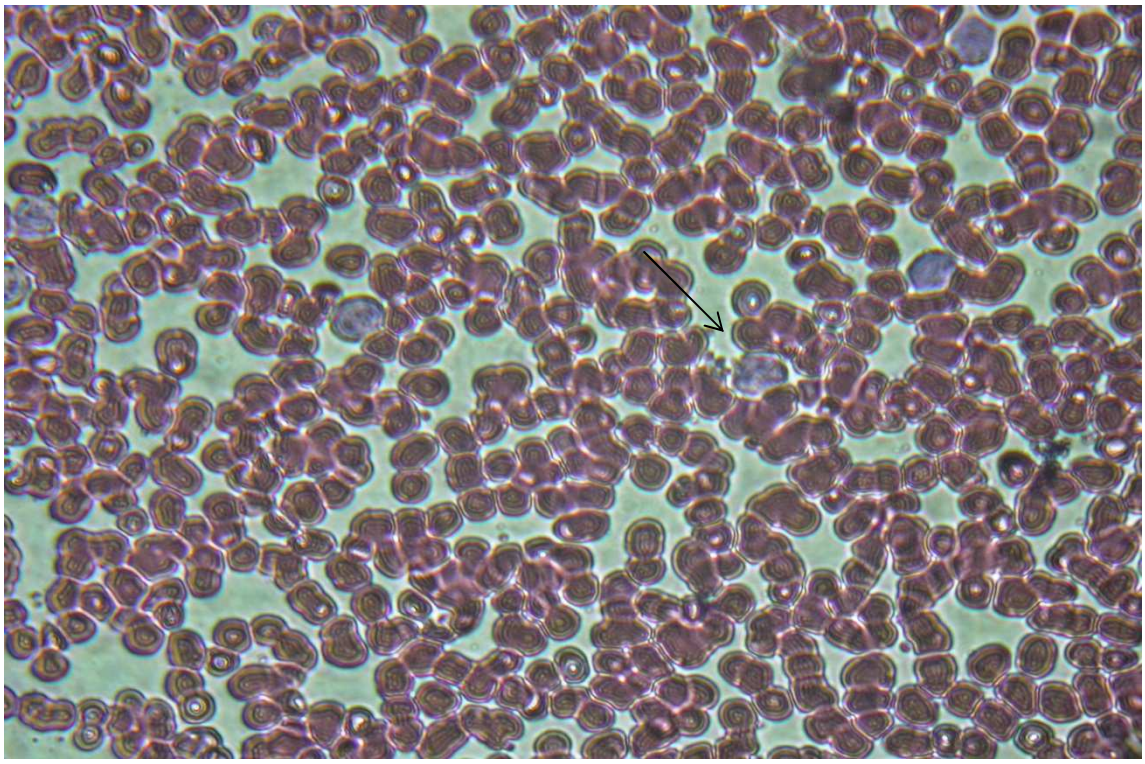

Рис. 10. Ауторозетки с экзоцитарным лизисом у больной ревматоидным артритом (собственное фото).

Нами проведен анализ зависимости общего розеткообразования и розеткообразования с экзоцитарным лизисом у больных ревматоидным артритом в зависимости от длительности заболевания. Полученные данные представлены в таблице 10.

Таблица 10

Динамика розеткообразования периферической крови в зависимости от длительности заболевания

Длительность ревматоидного артрита	**До 3 лет**	**3-9 лет**	**Более 9 лет**
Общее число ауторозеток	7,9±0,8	10,7±0,5	16,9±2,1
Розетки с экзоцитарным лизисом	2,1±0,4	4,8±0,3	6,8±0,8

Как видно из таблицы 10, по мере нарастания длительности заболевания, происходит увеличение как общего ауторозеткообразования, так и количества ауторозеток с экзоцитарным лизисом. Нарастание этих показателей по мере увеличения длительности заболевания может свидетельствовать как о прогрессировании межклеточных взаимодействий у больных ревматоидным артритом в течение времени, так и о токсическом действии цитостатических, нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов на клетки крови, применяемых для лечения ревматоидного артрита.

После лечения, как видно из данных таблицы 9, в основной группе общее число ауторозеток осталось практически неизменным - 15,9±0,1клеток, тогда как в контрольной группе имелось достоверное их повышение до 18,1±0,5 клеток ($p<0,01$).

Одновременно с этим следует отметить, что у пациентов основной

группы после лечения наблюдается достоверное уменьшение содержания розеток с экзоцитарным лизисом до 0,3±0,1клеток (p<0,001), в контрольной же группе наблюдается хоть и статистически недостоверное, но их увеличение до 6,1±0,9 клеток.

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

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

В ранее проведенных исследованиях убедительно показано, что различной степени выраженности расстройства на микроциркуляторном уровне отмечаются при самой разнообразной патологии, в том числе и у больных с ревматоидным артритом. Объективная регистрация кровотока в микроциркуляторном русле позволяет также оценить эффективность проводимого лечения. В этой связи нами до и после лечения было проведено исследование системы микроциркуляторного кровотока с использованием лазерной допплеровской флоуметрии.

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

(7,6%) (таблица 11).

Таблица 11

Гемодинамические типы микроциркуляции у больных ревматоидным артритом до лечения

Гемодинамические типы	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Застойно-стазический	77 (59%)	31 (23,8%)	18 (13,8%)	14 (10,7%)
Спастический	26 (20%)	22 (16,9%)	9 (6,9%)	10 (7,7%)
Нормоциркуляторный	7 (5,4%)	47 (36,2%)	3 (2,3%)	6 (4,6%)

Как видно из таблицы 11, до лечения среди больных основной и контрольной групп преобладал застойно - стазический тип микроциркуляции, который составил 59% - в основной группе и 13,8% - в группе контроля. Спастический тип микроциркуляции также встречался довольно часто у пациентов обеих групп (6,9% - контрольная, 20% - основная группа). У 3 (2,3%) пациентов контрольной группы и у 7 (5,4%) - основной группы, зафиксирован нормоциркуляторный тип гемодинамики.

Таким образом у больных ревматоидным артритом до лечения отмечается гетерогенность типов микроциркуляции с достоверным увеличением доли патологическихтипов: застойно-стазического (ЗСГТМ) и спастического (СГТМ). Эти данные совпадают с результатами исследования других авторов, свидетельствующих о преобладании патологических типов микроциркуляции у больных ревматоидным артритом [145,163].

Данные представленные в таблице 11, свидетельствуют также, что после

лечения в обеих группах сохраняется гетерогенность типов микроциркуляции, но при этом происходит перераспределение типов микроциркуляции, выраженное в различной степени в основной и в контрольной группах. Так, в основной группе после лечения достоверно увеличивается количество больных с нормоциркуляторным типом с 7 (5,4%) до 47 (36,2%) человек, тогда как в контрольной группе нормоциркуляторный тип отмечается всего лишь у 6 (4,6%) человек. Нормализация гемодинамики на микроциркуляторном уровне в основной группе произошла за счет уменьшения числа больных с застойно-стазическим типом с 77 (59%) до 31 (23,8%), и снижения количества больных с спастическим типом с 46 (35%) до 22 (16,9%), в то время как в контрольной группе нами отмечено лишь незначительное уменьшение числа больных с застойно-стазическим типом микроциркуляции с 18 (13,8%) до 14 (10,7%) человек при увеличении больных со спастическим типом до 10 человек (7,7%).

Динамика изменения показателей микроциркуляции у больных ревматоидным артритом в процессе лечения представлена в таблице 12.

При оценке показателей микроциркуляции, представленных в таблице 12, у всех обследуемых больных ревматоидным артритом выявлены существенные отклонения основных параметров ЛДФ-граммы от нормальных значений.

Так, до лечения в группе больных со стазическим гемодинамическим типом микроциркуляции и в группе с застойно-стазическим типом микроциркуляции показатель микроциркуляции (ПМ), который отражает скорость периферического кровотока, оказался достоверно снижен по сравнению с группой здоровых как в основной, так и в контрольной группах и составил соответственно 1,2+0,8 перф.ед. ($p<0,001$) и 1,8+0,3 перф.ед. ($p<0,001$) - в группе со стазическим типом микроциркуляции, а в группе с застойно-стазическим типом - 2,2+0,9 перф.ед.($p<0,001$) в основной группе и 2,6+0,4 перф.ед. ($p<0,001$) в группе контроля.

Таблица 12

Динамика показателей микроциркуляции у больных РА до и после лечения

Показатель	Здоровые	Группы пациентов	НГТМ		СГТМ		ЗСГТМ	
			До лечения	После леч.	До лечения	После леч.	До лечения	После леч.
ПМ, перф. ед.	5,12±0,05	основная	5,1±0,03	5,5±0,2	1,2±0,8‴	5,1±0,3***	2,2±0,9‴	4,8±0,2**
		контрольная	5,2±0,7	5,3±0,4	1,8±0,3‴	2,8±0,2	2,6±0,4‴	3,9±0,6
СКО, перф.ед.	0,66±0,03	основная	0,66±0,03	0,63±0,4	0,4±0,6‴	1,1±0,5	0,3±0,2‴	1,1±0,4
		контрольная	0,68±0,01	0,59±0,6	0,5±0,4‴	0,6±0,1	0,4±0,2‴	0,5±0,4
$K_{V,}$ %	8,5±0,2	основная	12,1±0,7	8,5±0,3	48,9±8,1‴	16,9±6,1	19,4±3,9‴	8,7±1,6
		контрольная	11,5±0,4	8,9±0,1	49,7±11‴	32,6±8,1***	20,1±9,9‴	10,6±4,8
Mmin, перф.ед.	3,5±02	основная	3,5±0,4	3,4±0,9	0,7±0,01‴	3,3±0,4***	1,7±0,8‴	3,4±0,5
		контрольная	3,4±0,5	3,6±0,1	0,79±0,3‴	1,6±0,8***	1,9±0,5	3,1±0,3*
M max, перф.ед.	10,5±0,4	основная	6,9±0,8	10,3±0,7	5,2±1,9″	9,7±1,7	5,3±1,9‴	8,9±1,5
		контрольная	7,9±0,9	8,8±0,3	5,6±1,7″	6,9±2,7	6,1±0,4	6,5±0,2
dM, перф.ед.	2,5±0,4	основная	1,9±0,9	2,5±0,6	0,7±0,8′	1,9±0,3	0,7±0,4	2,2±0,3**
		контрольная	1,9±0,4	2,2±0,3	0,69±0,4‴	0,9±0,5***	0,6±0,7	0,6±0,4
РКК, %	240±20	основная	234±25	241±21	451±59″	286±44*	146±25‴	223±19
		контрольная	240±33	231±10	461±72″	408±56	152±17‴	165±22

*p<0,05, **p<0,01, ***p< 0,001 по сравнению с группой здоровых

p< 0,05, ″p<0,01, ‴p<0,001 различия до и после лечения в пределах одной группы

Снижение показателя микроциркуляции в этих группах больных свидетельствует о нарушении компенсаторных возможностей микроциркуляторного русла: уменьшении числа функционирующих капилляров, замедлении скорости капиллярного кровотока.

Показатель среднего квадратического отклонения (СКО),который характеризует насколько микроциркуляция изменчива в определенном временном промежутке, оказался сниженным по сравнению с группой здоровых у пациентов обоих групп как с застойно-стазическим, так и со спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции (таблица 12). Так, у пациентов с застойно-стазическим типом микроциркуляции в основной группе этот показатель составил 0,3±0,2 перф.ед. ($p<0,001$), в группе контроля - 0,4±0,2 перф.ед.($p<0,001$). В группе пациентов со спастическим гемодинамическим типом среднее квадратическое отклонение составило 0,4±0,6 перф.ед.($p<0,001$) и 0,5±0,4 перф.ед. ($p<0,001$) соответственно. Данные изменения среднего квадратического отклонения свидетельствуют о выраженных нарушениях в механизмах регуляции кровотока в тканях.

При проведении окклюзионной пробы (ОП) в группе с застойно-стазическим гемодинамическим типом микроциркуляции нами отмечено достоверное снижение резерва капиллярного кровотока по сравнению с группой здоровых. Так, в основной группе он составил 146+25 %($p<0,001$), в группе контроля - 152+17 %($p<0,001$), что отражает развитие стаза и застоя в посткапиллярном звене микроциркуляторного русла, а также морфологическое и функциональное разрежение сети капилляров и артериол.

Высокий резерв капиллярного кровотока отмечался у пациентов со спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции и в основной группе он составил 451+59% ($p<0,01$), а в группе контроля 461+72%($p<0,001$).

При оценке показателя реактивной гиперемии - Mmax. после проведения окклюзионной пробы, этот показатель оказался сниженным как в основной, так и в контрольной группах у пациентов с застойно-стазическим и спастическим

гемодинамическим типом микроциркуляции по сравнению с группой здоровых (10,5+0,4 перф.ед.). Снижение показателя реактивной гиперемии отражает снижение сосудистой реактивности.

Таким образом, полученные нами данные позволяют утверждать, что у больных ревматоидным артритом до лечения отмечается преобладание спазма микрососудов с явлениями стаза-застоя крови.

С целью оценки влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на микроциркуляторное русло, нами проведен анализ показателей микроциркуляции после лечения. Полученные данные представлены в таблице 12.

У больных основной группы с застойно-стазическим и спастическим гемодинамическим типом после комплексного лечения отмечалось достоверное повышение показателя микроциркуляции. В группе с застойно-стазическим гемодинамическим типом микроциркуляции показатель микроциркуляции достоверно повысился до 4,8+0,2 перф.ед ($p<0,01$), а в группе со спастическим гемодинамическим типом этот показатель составил 5,1+0,3 перф.ед. ($p<0,001$), что соответствует значениям нормы. В контрольной же группе не произошло существенного изменения показателя микроциркуляции, который составил 3,9+0,6 перф.ед. и 2,8+0,2 перф.ед. соответственно. Вазодилатирующий эффект и улучшение реологических свойств крови обусловливают повышение показателя микроциркуляции, что отражается в увеличении объемного периферического кровотока.

Показатель СКО в контрольной группе у пациентов с застойно-стазическим гемодинамическим типом микроциркуляции существенно не изменился и составил 0,5±0,4 перф.ед., тогда как в основной группе произошло его увеличение до 1,1+0,4 перф.ед.

Увеличение резерва капиллярного кровотока при проведении окклюзионной пробы на фоне лечения является индикатором улучшения реактивности микрососудов в ответ на изменения напряжения сдвига в ходе

окклюзии. Так у больных основной группы со спастическим и застойно-стазическим и спастическим гемодинамическим типом наблюдалась достоверная нормализация показателя резерва капиллярного кровотока до 286+44 % ($p<0,05$) и 223+19 % соответственно. У больных контрольной группы с ЗСГТМ и СГТМ отмечалась лишь тенденция к нормализации резерва капиллярного кровотока, которая составила 165±22 % и 408±56 %.

В основной группе показатель Mmax, изначально достоверно сниженный у больных со спастическим и застойно-стазическим гемодинамическим типом микроциркуляции, после лечения повысился в основной группе до 9,7±1,7 перф.ед. и до 8,9±1,5 и перф. ед. соответственно, что отражает повышение сосудистой реактивности. В основной группе после комплексной терапии этот показатель практически приблизился к значению нормы, тогда как в контрольной группе Mmax практически остался без динамики, составив в группе со спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции до лечения 5,6±1,7 перф.ед. ($p>0,05$), а в группе больных с застойно-стазическим гемодинамическим типом микроциркуляции соответственно 6,1±0,4 перф.ед. и 6,5±0,2 перф.ед. ($p>0,05$) .

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

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

Одним из критериев эффективности проводимого лечения является анализ клинических симптомов заболевания, изучаемых показателей и их динамика под влиянием проводимой терапии. Для проведения объективного сравнительного анализа эффективности лечения у всех обследованных больных оценивалась динамика основных клинических проявлений ревматоидного артрита - боль, утренняя скованность в суставах, ограничение объема движений в суставах.

При поступлении у всех обследованных больных отмечено наличие болевого синдрома в суставах. Выраженность болевого синдрома оценивалась с помощью 100 мм визуальной аналоговой шкалы - ВАШ. Динамика ВАШ в исследуемых группах до и после лечения показана в таблице 13.

Таблица 13

Динамика показателей визуальной аналоговой шкалы до и после лечения.

ВАШ, мм	**Основная группа, число пациентов, (n=100)**		**Контрольная группа Число пациентов, (n=30)**	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
80-100	10	-	7	2
50-80	86	5	21	10
20-50	4	44	2	18
0-20		51		

Как видно из таблицы 13, до лечения как в основной, так и в контрольной группах преобладали больные, у которых значения ВАШ составляли 50-80 мм (86 человек в основной группе и 21 человек в контрольной группе), что свидетельствует о выраженности болевого синдрома. У 44 человек в основной

группе и у 18 человек в контрольной группе значения ВАШ составили 20-50 мм.

После лечения в основной группе число пациентов со значением ВАШ 50-80 мм уменьшилось с 86 человек до 5 человек. Одновременно с этим увеличилось число больных, у которых показатель ВАШ колебался в пределах 20-50 мм, что свидетельствует о снижении выраженности болевого синдрома. У 51 пациента основной группы, получающих помимо медикаментозной терапии курс лазерной терапии показатель ВАШ после лечения колебался в пределах 0-20 мм.

В группе больных, получавших только медикаментозную терапию, после лечения также отмечалось снижение числа больных с показателем ВАШ 50-80 мм и увеличением числа больных с показателем ВАШ 20-50 мм. Однако необходимо отметить, что эти изменения носили менее выраженный характер и в этой группе не было ни одного больного с показателем ВАШ в пределах 0-2- мм.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о выраженном обезболивающем эффекте лазерной терапии по сравнению с традиционной медикаментозной терапией.

Наряду с болевым синдромом, другим наиболее часто встречающимся клиническим симптомом ревматоидного артрита, ухудшающего качество жизни пациентов, является утренняя скованность. По данным литературы, для ревматоидного артрита характерна утренняя скованность, продолжающаяся более 30 минут. У всех обследованных пациентов обеих групп до лечения отмечалась утренняя скованность, продолжающаяся до обеденных часов.

Проведенный нами анализ динамики утренней скованности на фоне лечения у больных ревматоидным артритом выявил разнонаправленную картину в контрольной и основной группах (таблица 14).

Таблица 14

Динамика выраженности утренней скованности в исследуемых группах

Показатель	**Основная группа (n=100)**			**Контрольная группа (n=30)**		
	До лечения	6 день лечения	После лечения	До лечения	6 день лечения	После лечения
Утренняя скованность	100 (77%)	41 (31,5%)	8 (6,1%)	30 (23%)	21 (16,1)	19 (14,6%)

Так, в основной группе уже к 6 дню от начала лечения время утренней скованности в суставах сокращалось до 10 минут у 59 пациентов, у 41 пациента утренняя скованность оставалась до обеденных часов. В контрольной группе больных лишь 9 пациентов отмечали уменьшение длительности утренней скованности до 10-15 минут, тогда как у 21 (16,1%) пациента не наблюдалось никакой динамики. После проведенного лечения у больных, получающих комбинированную терапию утренняя скованность до обеденных часов сохранялась лишь у 8 пациентов (6,1%), тогда как в контрольной группе этот показатель был в 2 раза выше и сохранялся у 19 человек (14,6%).

Важной характеристикой клинической эффективности проводимого лечения является число болезненных и припухших суставов. Динамика числа болезненных и припухших суставов в исследуемых группах в процессе лечения представлена в таблице 15.

Как видно из таблицы 15, у пациентов основной и контрольной групп до лечения число болезненных суставов составило 11,3±4,7 и 8,8±3,5 соответственно, что говорит о вовлечении большого количества суставов в патологический процесс.

Таблица 15

Динамика числа болезненных и припухших суставов в процессе лечения

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Число болезненных суставов	11,3±4,7	3,7±2,6	10,8±3,6	6,2±2,1
Число припухших суставов	8,8±3,5	2,7±1,9	8,1±3,7	3,4±2,6

После завершения лечения в исследуемых группах наблюдается различная динамика данного показателя. Так, в основной группе нами отмечено уменьшение числа болезненных суставов до 3,7±2,6. В контрольной группе этот показатель также снизился и составил 6,2±2,1, однако степень этого снижения оказалась значительной меньшей.

Число припухших суставов до лечения в основной группе составило 8,8±3,5, в группе контроля - 8,1±3,7. После лечения число припухших суставов, также как и число болезненных суставов в обеих группах снижается, но в основной группе это снижение выражено в большей степени (2,7±1,9), чем в контрольной (3,4±2,6).

Сохранение в контрольной группе по сравнению с основной группой у большего числа больных числа болезненных суставов, числа припухших суставов, свидетельствует по нашему мнению о сохраняющейся активности воспалительного процесса в суставах на фоне медикаментозной терапии, тогда как включение в комплексную терапию ревматоидного артрита низкоинтенсивного лазерного излучения способствует более быстрому

купированию болевого синдрома, сокращению времени утренней скованности, снижению активности воспалительного процесса.

Для иллюстрации клинической эффективности включения внутривенного лазерного облучения крови в комплексное лечение больных ревматоидным артритом приводим краткие выписки из истории болезни.

Клинические примеры.

Пример 1 (выписка из медицинской карты стационарного больного № 1594).

Больной Ц., 56 лет поступил в ревматологическое отделение с диагнозом: ревматоидный артрит, серопозитивный, развернутая стадия, активность 2 (DAS28 = 4,1), эрозивный (рентгенологическая стадия III), АЦЦП (+), функциональный класс 3.

Жалобы на боль и ограничение движений в мелких суставах кистей, стоп, утреннюю скованность в суставах, продолжающуюся в течение 3-4 часов после пробуждения, общую слабость.

Из анамнеза заболевания: болеет ревматоидным артритом около 1 года. Начало заболевания связывает с перенесенным психоэмоциональным стрессом. Дебют заболевания с артрита пястнофаланговых суставов кистей.

Объективно: Состояние средней тяжести, сознание ясное, нормального питания. Кожные покровы обычной окраски, чистые. Слизистые розовые, чистые. Лимфатические узлы не увеличены.

Суставной статус: артрит правого лучезапястного сустава (припухлость, гипертермия, ограничение объёма активных и пассивных движений), невозможность полного сжимания левой кисти в кулак, болезненность при пальпации, ВАШ - 70 мм, ЧБС - 14, ЧПС - 9; ограничение объёма движений проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых суставах.

Перкуторный звук ясный лёгочный, дыхание везикулярное ослабленное. ЧДД - 17 в 1 мин.

Тоны сердца несколько приглушены, ритм правильный. АД -130/90 мм рт. ст, ЧСС -72 в 1 минуту.

Живот мягкий, безболезненный. Печень у края рёберной дуги, селезёнка не пальпируется.

Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Обследован: в общем анализе крови обращает на себя внимание лейкоцитоз - $18{,}9\times10^{9}$/л, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускоренное СОЭ - 29 мм/л.

Иммунологический анализ крови: РФ - 34 е (норма до 15 е), АЦЦП - 25 Ед/мл.

Ауторозеткообразование капиллярной крови: Ауторозеток всего (на 200 лейкоцитов): 15, из них - нейтрофильных розеток - 9, розеток с экзоцитарным лизисом - 6 (рисунок 11).

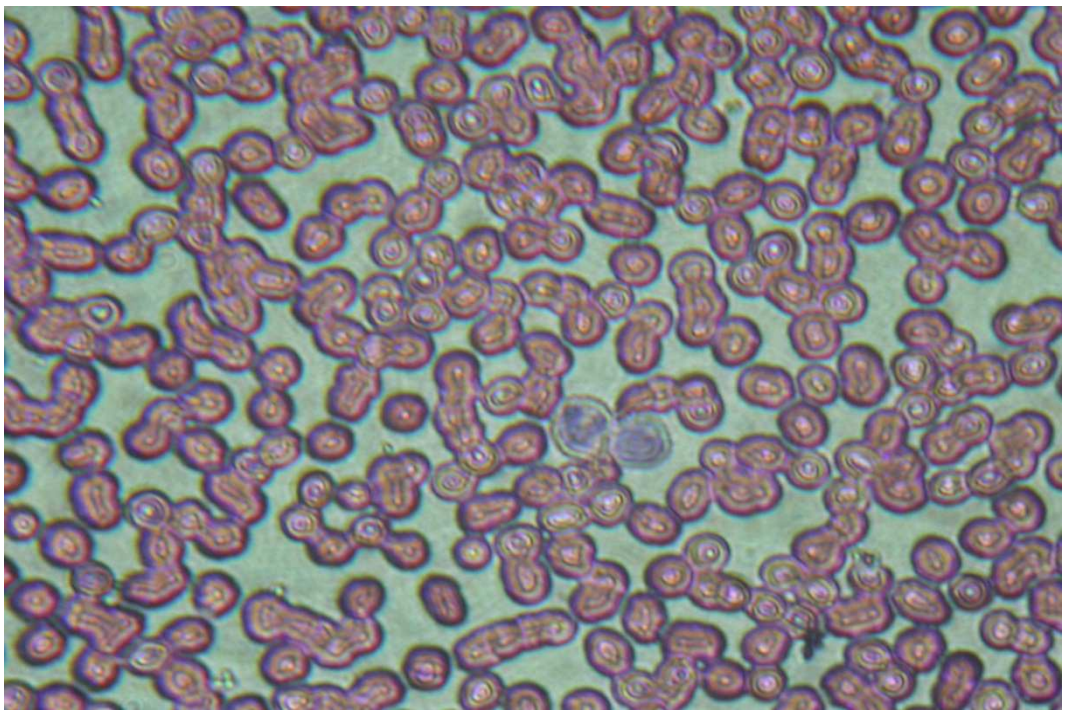

Рис. 11. Ауторозеткообразование капиллярной крови до лечения, больной Ц., 56 лет.

Система гемостаза:

Активированное частичное тромбопластиновое время-20,1сек,

Протромбиновое время - 12,5 сек,

Тромбиновое время - 12,9 сек,

Протеин С (НО) - 0,88 ,

Фактор Виллебранда - 120% ,

Антитромбин III- 94%

Агрегационная способность тромбоцитов: степень агрегации - 57,1% , скорость агрегации - 45,7 %/мин, время агрегации- 6,4 мин.

При исследовании системы микроциркуляции отмечены следующие изменения: ПМ - 1,2 перф. ед., РКК - 110 %, т. е. отмечался выраженный застой сосудов микроциркуляторного русла, снижение перфузии ткани, что говорит о застойно-стазическом гемодинамическом типе микроциркуляции.

Больному на фоне приема медикаментозной терапии проводился курс внутривенной лазеротерапии в первой половине дня с помощью аппарата лазерной терапии «Матрикс - ВЛОК» с длиной волны 0,365 мкм в течение 5 минут и 0,63 мкм - в течение 15 минут, непрерывный режим излучения, ежедневно, на протяжении 10 дней с чередованием головок.

Больной на 4 день процедур ВЛОК отметил уменьшение болевого синдрома, уменьшилась припухлость в суставах, улучшился сон.

После окончания курса лазеротерапии: Ауторозеток всего (на 200 лейкоцитов): 13, из них - нейтрофильных розеток - 11, розеток с экзоцитарным лизисом - 2.

В динамике:

- Активированное частичное тромбопластиновое время - 27,1 сек, Протромбиновое время - 19,2 сек,
- Тромбиновое время - 15,1 сек,
- Фактор Виллебранда - 108,3% ,
- Антитромбин III- 99,6%,
- Протеин С (НО) - 0,95

Агрегационная способность тромбоцитов: степень агрегации - 61,9 , скорость агрегации - 17,3 , время агрегации- 7,7.

После лечения, при повторном исследовании системы микроциркуляции, наблюдался нормоциркуляторный гемодинамический тип микроциркуляции:

ПМ - 5,0 перф. ед., РКК - 241 %, , что отражает уменьшение выраженности застойных явлений, увеличение перфузии крови.

Таким образом, приведенный пример иллюстрирует нормализующий эффект внутривенной лазеротерапии на систему гемостаза, межклеточные взаимодействия и микроциркуляторные расстройства у больных ревматоидным артритом.

Пример 2. (выписка из медицинской карты стационарного больного № 2122)

Больная Р., 57 лет поступила в ревматологическое отделение КБ СОГМА с диагнозом: Ревматоидный артрит серопозитивный, ранняя стадия, неэрозивный (Rст.II), активность 2 (DAS 28 - 4,9), АЦЦП (+), Функциональный класс III (три).

Жалобы: боль в суставах кистей рук, стоп, лучезапястных, локтевых, плечевых, тазобедренных, коленных, голеностопных суставах; припухание, деформации, ограничение объема движений в них, скованность в суставах по утрам, продолжающуюся до обеденных часов, выраженную общую слабость.

Из анамнеза заболевания: Боли в суставах беспокоят около 4 лет. Дебют заболевания с артрита в суставах кистей рук на фоне утренней скованности. Начало заболевания ни с чем не связывает. В октябре 2010 года обследована в ревматологическом отделении КБ СОГМА, диагностирован серопозитивный ревматоидный артрит. Получала метотрексат 7,5 мг/сут. Спустя один месяц получала лечение в НИИР РАМН, доза метотрексата увеличена до 15 мг/нед внутрь.

Объективно: Состояние удовлетворительное. Цвет кожных покровов бледно-розовый. Периферические лимфоузлы не увеличены. Периферических отеков нет.

Status localis-деформация проксимальных межфаланговых, пястнофаланговых, лучезапястных, локтевых, плечевых, плюснефаланговых, межфаланговых стопы, голеностопных, коленных суставов за счет экссудативно -

пролиферативных явлений. Пальпация суставных щелей болезненная. ВАШ - 60 мм. ЧБС-13, ЧПС-6. Симптом поперечного сжатия кистей положительный. Объем движений в них ограничен. Сила сжатия в кулак 3 балла. DAS28-4,9.

При обследовании: РФ-29е, СРБ ++, АЦЦП - 38 Ед/мл

Ауторозеткообразование капиллярной крови: Ауторозеток всего (на 100 лейкоцитов): 8, из них - нейтрофильных розеток - 4, розеток с экзоцитарным лизисом - 3, лимфоцитарных розеток - 1 (микрофото 2).

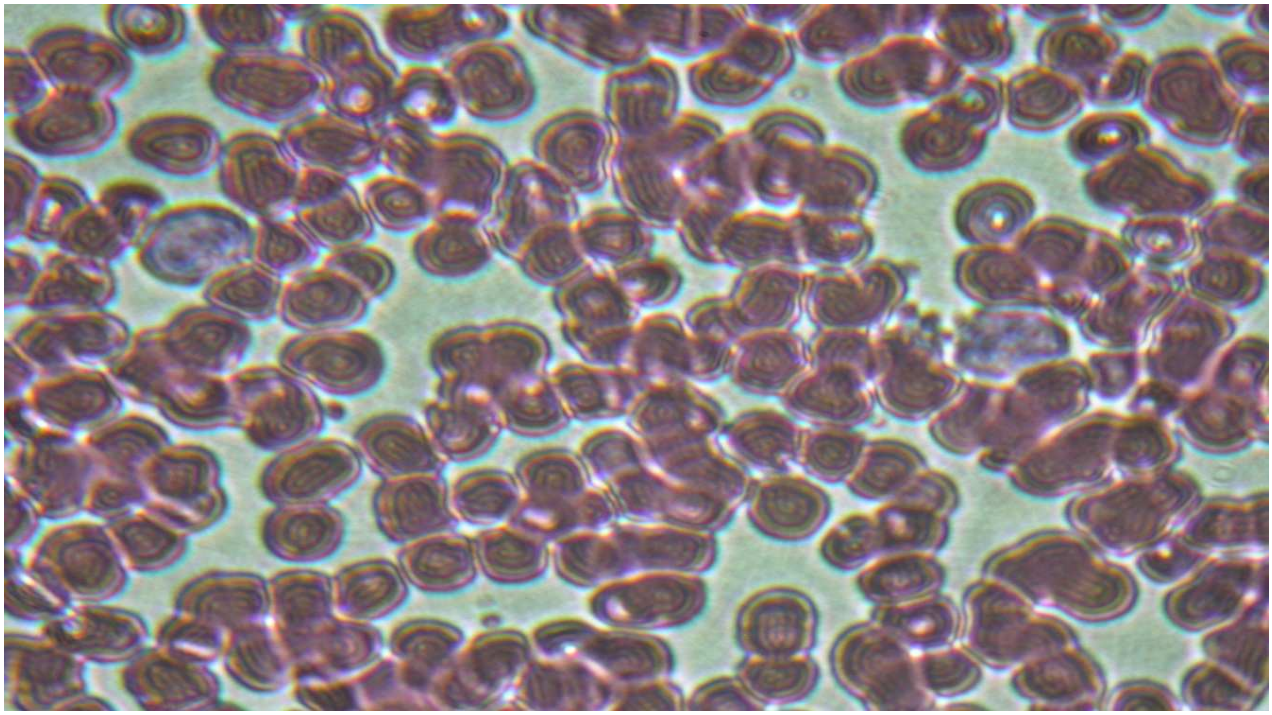

Рис. 12. Ауторозеткообразование капиллярной крови до лечения, больная Р., 57 лет.

Система гемостаза:

- Активированное частичное тромбопластиновое время - 23,3 сек, Протромбиновое время - 12,1 сек,
- Тромбиновое время - 12,5 сек,
- Протеин С (НО) - 0,84,
- Фактор Виллебранда - 129% ,
- Антитромбин III- 95%.

Агрегационная способность тромбоцитов: степень агрегации - 60,1% , скорость агрегации - 15,2%/мин, время агрегации- 8,1 мин.

При исследовании системы микроциркуляции отмечены следующие изменения: ПМ - 1,48 перф. ед., РКК - 85 %, т. е. наблюдался застойно-стазический гемодинамический тип микроциркуляции.

Больной на фоне приема медикаментозной терапии проводился курс внутривенной лазеротерапии в первой половине дня с помощью аппарата лазерной терапии «Матрикс - ВЛОК» с длиной волны 0,365 мкм в течение 5 минут и 0,63 мкм - в течение 15 минут, непрерывный режим излучения, ежедневно, на протяжении 10 дней с чередованием головок.

Больная на 5 день процедур отметила уменьшение болевого синдрома, припухлости в суставах.

После завершения курса лечения больная отметила купирование болевого синдрома, увеличение активности в суставах.

Ауторозеткообразование капиллярной крови: АРО всего (на 100 лейкоцитов): 8, из них - нейтрофильных розеток - 7, розеток с экзоцитарным лизисом - 1.

В динамике:

- Активированное частичное тромбопластиновое время - 29,8 сек,
- Протромбиновое время - 18,6 сек,
- Тромбиновое время - 15,7 сек,
- Фактор Виллебранда - 106,7% ,
- Антитромбин III - 99,0%,
- Протеин С (НО) - 0,97

Агрегационная способность тромбоцитов: степень агрегации - 60,4% , скорость агрегации - 16,4%/мин, время агрегации- 9,3 мин.

После лечения, при повторном исследовании системы микроциркуляции, наблюдался нормоциркуляторный гемодинамический тип микроциркуляции: ПМ - 5,1 перф. ед., РКК - 254 %, , что отражает уменьшение выраженности застойных явлений, увеличение перфузии крови.

Таким образом, приведенная краткая выписка иллюстрирует, что включение внутривенного лазерного облучения в комплексную терапию способствует

нормализации коагуляционных тестов и микроциркуляторных расстройств, восстанавливает агрегационную способность тромбоцитов, улучшает межклеточные взаимодействия.

Заключение

В настоящий момент ревматоидный артрит (РА) является важной медицинской и социально-экономической, проблемой, что связано с его широким распространением, прогрессирующим ростом заболеваемости и ранней инвалидизацией населения трудоспособного возраста [9,10,38,86].

При этом до 50 процентов больных теряют трудоспособность в течение первых пяти лет от дебюта заболевания. Относительно благоприятный прогноз с развитием длительной ремиссии и сохранением трудоспособности наблюдается в 5-6% случаев. Но даже на фоне продолжительной ремиссии может развиться обострение заболевания с быстрой деструкцией суставов и инвалидизацией пациентов.

В настоящее время установлено, что развитие и прогрессирование хронического воспаления при ревматоидном артрите приводит к существенным изменениям системы гемостаза на всех её уровнях. Важная роль в этой системе отводится тромбоцитам, принимающим участие в различных звеньях патогенеза ревматоидного артрита [79,87]. Тромбоциты являются не только клетками первичного гемостаза, но и играют гораздо более широкую роль в развитии различных патологических процессов, одним из которых является аутоиммунное воспаление. Являясь источником провоспалительных медиаторов [31], тромбоциты умеренно повышаются при ревматоидном артрите, что связывают с активацией провоспалительных цитокинов, обладающими мегакариоцитопоэтическими свойствами.

Хроническое неспецифическое воспаление при ревматоидном артрите выступает индуктором активации коагуляционного звена гемостаза, способствует дефициту физиологических антикоагулянтов, снижению фибринолитической активности и антитромбина III, что создает патогенетические предпосылки для возникновения гемокоагуляционных расстройств. Для пациентов с ревматоидным артритом является общим возникающий дисбаланс механизмов коагуляции и фибринолиза,

ассоциированный с активностью воспалительного процесса, стадией артрита, длительностью заболевания и в большей степени выраженный при системных проявлениях основного заболевания.

Стандартом лечения ревматоидного артрита на сегодняшний день является использование цитостатических препаратов в комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами, которые являются высокотоксичными и обладают рядом побочных эффектов. В последние годы в медикаментозное лечение ревматоидного артрита начали внедрять ГИБП. Однако их использование ограничено рядом противопоказаний и выраженностью побочных эффектов, что ограничивает их широкое внедрение в практическое здравоохранение [3,64,92,102,112,132].

Однако необходимость длительного применения БПВП и ГИБП представляет собой экономическую проблему как для пациента, так и для государства. В связи с этим продолжается поиск и разработка новых методов лечения ревматоидного артрита, в том числе и немедикаментозных.

Одним современных методов немедикаментозной терапии является внутривенное лазерное облучение крови. В последние годы данный метод находит все более широкое применение в медицине. Многочисленные литературные источники свидетельствуют об эффективности использования лазерного излучения в комплексной терапии при многих заболеваниях. Достоверно установлено, что лазерное излучение обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, антиоксидантным, антигипоксическим и многими другими эффектами [23,39,73,74]. Вместе с тем, данные об использовании лазерного излучения в лечении пациентов с ревматоидным артритом практически отсутствуют.

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

Для решения поставленной цели были определены следующие задачи:

1. изучить динамику агрегационных свойств тромбоцитов у больных ревматоидным артритом под влиянием внутривенного лазерного облучения крови;

2. исследовать динамику некоторых показателей гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, антитромбин III, активность системы протеина С, фактор Виллебранда) под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения у больных ревматоидным артритом;

3. оценить влияние внутривенного лазерного облучения крови на межклеточные взаимодействия лейкоцитов у больных ревматоидным артритом;

4. определить влияние внутривенного лазерного облучения крови на динамику показателей микроциркуляции у больных ревматоидным артритом;

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

Для решения поставленной цели и задач нами было обследовано 130 человек с достоверным по критериям EULAR/ACR (2010 г.) диагнозом ревматоидный артрит в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст 50,33+3,22 года), из них 18 человек (13,8%) - мужчин и 112 человек (86,2%) - женщин. Длительность ревматоидного артрита составила 6±4,4 лет. Все больные проходили клинико-лабораторное обследование, которое включало сбор жалоб, анамнеза, общеклинические исследования: ЭКГ в 12 грудных отведениях, рентгенография органов грудной клетки, а также кистей, УЗИ органов брюшной полости, почек, ЭХОКГ. В исследование не включали больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (почечная, печеночная, сердечная недостаточность), перенесших инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового

кровообращения, с новообразовательным процессом, заболеваниями крови, туберкулезом легких, вирусным поражением печени.

Больные, включенные в исследование, давали информированное согласие на участие в нем.

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

Больные контрольной группы получали только стандартную медикаментозную терапию с применением базисных противовоспалительных препаратов (метотрексат, фолиевая кислота, нимесулид). Больные основной группы помимо базисного лечения получали курс внутривенной лазеротерапии.

Все пациенты были обследованы в динамике - при поступлении на 1-2 день и через 3дня после окончания курса терапии.

Для оценки выраженности суставного статуса использовалась оценка боли по 100 миллиметровой визуальной аналоговой шкале - ВАШ, индекс Ричи, определение числа припухших и болезненных суставов, силы сжатия кисти в кулак.

Принадлежность ревматоидного артрита к серопозитивному или серонегативному вариантам устанавливалась по реакции латекс-агглютинации. Серопозитивными считались пациенты с титром ревматоидного фактора> 1:40.

Степень активности ревматоидного артрита определялась по индексу DAS 28, куда входит число болезненных и припухших суставов из 28 возможных, СОЭ, а также общая оценка состояния здоровья по ВАШ. Значения DAS28 <2,6 соответствуют ремиссии, 2,6 - 3,2 - 1 степени активности, 3,3 - 5,1 - II степени и > 5,1 - III степени.

В исследуемых группах превалировали больные с суставной формой заболевания.

Серопозитивный ревматоидный артрит был выявлен у 67 (51,5%) пациентов основной группы и у 15 (11,5%) больных контрольной группы, а серонегативный артрит был отмечен нами у 33 (25,3%) и у 15 (11,5%) больных соответственно.

Среди больных преобладали лица со второй и третьей степенью активности в соответствии с индексом DAS 28. Так, вторая степень активности отмечалась у 82 пациента (60 - в основной группе, 22 - в группе контроля), что составило 63,1 % среди исследуемых больных, третья степень активности у 46 (38 человек - основная, 8 человек - контрольная группы) больных, что составило 35,3% от общего числа исследуемых больных.

Распределение больных по наличию АЦЦП было следующим: в основной группе позитивными по этому показателю были 81 (62,3%) пациента, негативными 19(14,6%) человек, в контрольной группе соответственно 23 (17,7%) и 7 (5,3%) человек.

Рентгенологические стадии ревматоидного артрита определялись по модифицированной классификации Steinbroker путем стандартной рентгенографии кистей.

В основной и контрольной группах, согласно рентгенологическим данным превалировали больные со второй и третьей стадиями. Так, в основной группе вторая стадия отмечалась у 52 (40%) человек, третья стадия у 34 (26,1%) человек, а в контрольной группе вторая стадия у 18 (13,8%) человек, третья стадия у 6 (4,6%) человек.

У некоторых больных, включенных в исследование имелись сопутствующие заболевания, которые были вне стадии обострения и не могли оказать влияния на изучаемые показатели.

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

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

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

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

В ходе исследования системы гемостаза нами отмечено, что у пациентов со второй и третьей степенью активности заболевания нарушения в системе гемостаза были более отчетливы, нежели у пациентов с первой степенью активности.

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

В основной группе после лечения протромбиновое время достоверно возрастает до значений нормы (19,6±0,2 сек.). В то же время в контрольной группе этот показатель составил всего 14,9±0,1 сек. и достоверно не отличался от исходного уровня.

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

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

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

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

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

Все больные ревматоидным артритом, исходя из выраженности исходных агрегационных нарушений были разделены на три подгруппы: с избыточной агрегационной функцией (1-я подгруппа), с нормальной агрегационной функцией (2-я подгруппа), со сниженной агрегационной функцией (3-я подгруппа).

В основной группе распределение больных по подгруппам было следующее: 76 больных (76%) больных - 1-я подгруппа; 16 больных (16%) - 2-я подгруппа; 8 больных (8%) - 3-я подгруппа. В контрольной группе распределение больных по агрегационной способности тромбоцитов составило: 21 человек (70 %) - 1-я подгруппа; 6 человек (20%) - 2-я подгруппа; 3 человека (10%) - 3-я подгруппа.

С целью изучения влияния внутривенного лазерного облучения крови на показатели агрегационной способности тромбоцитов у больных ревматоидным артритом, нами проведена оценка динамики этих показателей по подгруппам.

У пациентов первой подгруппы исходно до лечения отмечается достоверное повышение степени и скорости агрегации, при этом степень агрегации в основной группе составила 86,7±2,9% ($p<0,001$) и 78,9±3,4% ($p<0,001$) в контрольной группе. В этой подгруппе до лечения нами также отмечено существенное и достоверное по сравнению с нормой повышение скорости агрегации как в основной группе - 47,8±4,5%/мин ($p<0,001$), так и в контрольной - 45,2±2,9%/мин ($p<0,001$). Время агрегации также было снижено по сравнению с нормой в обеих исследуемых группах, но это снижение носило статистически недостоверный характер и составило 6,2±0,3 мин. в основной группе и 6,1±0,4 мин. в контрольной.

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

После лечения только в основной группе произошла достоверная нормализация всех изучаемых параметров, тогда как в контрольной группе ни один из показателей не достиг значения нормы. Так, в основной группе степень агрегации снизилась с 86,7±2,9% до 62,3±2,1% ($p<0,001$), а скорость агрегации снизилась с 47,8±4,5%/мин до 19,9±1,6%/мин ($p<0,001$). Время агрегации повысилось с 6,2±0,3 мин до 8,0±1,3 мин, что соответствует нормальному значению.

2-я подгруппа пациентов с ревматоидным артритом характеризуется отсутствием патологических сдвигов, агрегационная способность тромбоцитов не нарушена, показатели агрегации соответствуют нормальным значениям, агрегационная кривая при качественном анализе также не изменена.

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

При качественном анализе агрегатограмм наблюдается нормальная двухфазная агрегационная кривая.

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

В 3-й подгруппе больных ревматоидным артритом до лечения регистрировалась патологически подавленная агрегационная функция тромбоцитов. Все показатели функционального состояния тромбоцитов были достоверно снижены по сравнению с группой здоровых.

Степень агрегации тромбоцитов до лечения была достоверно снижена по сравнению с нормой и составила 39,2±3,8% ($p<0,05$) в контрольной и 35,7±3,3% в основной группе ($p<0,05$). Наряду с этим нами отмечалось удлинение времени агрегации (до 9,7±0,5 мин в контрольной и 9,8±0,7 мин в основной группе) и достоверное снижение скорости агрегации тромбоцитов до 8,1±0,2%/мин и 8,9±0,5 %/мин в контрольной и основной группе соответственно ($p<0,001$).

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

После лечения нами отмечены прямо противоположные изменения агрегационной способности тромбоцитов в обеих группах. Так, в контрольной группе после лечения имелась лишь незначительная тенденция к повышению всех изучаемых параметров, которые однако так и не достигли нормальной величины. В то же время в основной группе после лечения все показатели агрегационной способности тромбоцитов достоверно возросли и достигли значения нормы. Кроме того, после лечения в основной группе показатели степени агрегации и скорости агрегации достоверно отличались от этих показателей в контрольной группе. Так, после лечения в основной группе степень агрегации составила 57,9 ±1,1%, а в контрольной группе - 49,1±1,8% ($p<0,001$), а скорость агрегации составила соответственно 16,8±1,8%/мин. и 11,7%/мин. ($p<0,001$).

Таким образом, исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что независимо от направления исходного сдвига показателей агрегации тромбоцитов, внутривенное лазерное облучение крови нормализует функциональную активность тромбоцитов. У больных с избыточной функциональной активностью на фоне внутривенного лазерного облучения крови происходит снижение степени и скорости агрегации, тогда как при исходном подавлении агрегационной способности отмечается восстановление функциональной активности тромбоцитов в виде повышения степени, скорости агрегации, восстанавливается нормальная структура агрегационной кривой. В то же время нам представляется важным тот факт, что внутривенное лазерное облучение крови практически не влияет на исходно нормальную активность тромбоцитов.

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

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

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

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

У пациентов как основной, так и контрольной группы отмечается достоверное повышение общего ауторозеткообразования, которое составило 15,1±0,4 клеток в основной и 13,2±1,8 клеток в контрольной группе.

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

При исследовании микроскопической характеристики клеток большую часть составили нейтрофильные ауторозетки (11,1±0,3 клеток в основной и 10,9±0,9 клеток в контрольной группе). Обращает на себя внимание наличие у больных ревматоидным артритом розеток с экзоцитарным лизисом, составляющих 4,2±0,2 клеток в основной группе и 5,7±0,6 клеток - в контрольной.

После лечения в основной группе общее число ауторозеток осталось практически неизменным - 15,9±0,1клеток, тогда как в контрольной группе имелось достоверное их повышение до 18,1±0,5 клеток ($p<0,01$).

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

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

Исследование системы микроциркуляторного кровотока с использованием лазерной допплеровской флоуметрии было проведено до и после лечения. При проведении лазерной допплеровской флоуметрии у исследуемых пациентов выявлены следующие типы микроциркуляции: застойно - стазический у 95 (73%), спастический у 55 (42,3), нормоциркуляторный у 10 (7,6%). Таким образом у больных ревматоидным артритом до лечения отмечается гетерогенность типов микроциркуляции с достоверным увеличением доли патологическихтипов: застойно-стазического (ЗСГТМ) и спастического (СГТМ).

После лечения в обеих группах сохраняется гетерогенность типов микроциркуляции, но при этом происходит перераспределение типов микроциркуляции, выраженное в различной степени в основной и в контрольной группах. Так, в основной группе после лечения достоверно увеличивается количество больных с нормоциркуляторным типом с 7 (5,4%) до

47 (36,2%) человек, тогда как в контрольной группе нормоциркуляторный тип отмечается всего лишь у 6 (4,6%) человек. Нормализация гемодинамики на микроциркуляторном уровне в основной группе произошла за счет уменьшения числа больных с застойно-стазическим типом с 77 (59%) до 31 (23,8%), и снижения количества больных со спастическим типом с 46 (35%) до 22 (16,9%), в то время как в контрольной группе нами отмечено лишь незначительное уменьшение числа больных с застойно-стазическим типом микроциркуляции с 18 (13,8%) до 14 (10,7%) человек при увеличении больных со спастическим типом до 10 человек (7,7%).

При оценке показателей микроциркуляции, выяснено, у всех обследуемых больных ревматоидным артритом выявлены существенные отклонения основных параметров ЛДФ-граммы от нормальных значений.

Так, до лечения в группе больных со стазическим гемодинамическим типом микроциркуляции и в группе с застойно-стазическим типом микроциркуляции показатель микроциркуляции (ПМ), который отражает скорость периферического кровотока, оказался достоверно снижен по сравнению с группой здоровых как в основной, так и в контрольной группах и составил соответственно 1,2+0,8 перф.ед. ($p<0,001$) и 1,8+0,3 перф.ед. ($p<0,001$) - в группе со стазическим типом микроциркуляции, а в группе с застойно-стазическим типом - 2,2+0,9 перф.ед.($p<0,001$) в основной группе и 2,6+0,4 перф.ед.($p<0,001$) в группе контроля.

Снижение показателя микроциркуляции в этих группах больных свидетельствует о нарушении компенсаторных возможностей микроциркуляторного русла: уменьшении числа функционирующих капилляров, замедлении скорости капиллярного кровотока.

Показатель среднего квадратического отклонения (СКО),который характеризует насколько микроциркуляция изменчива в определенном временном промежутке, оказался сниженным по сравнению с группой здоровых у пациентов обоих групп как с застойно-стазическим, так и со

спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции. Так, у пациентов с застойно-стазическим типом микроциркуляции в основной группе этот показатель составил 0,3±0,2 перф.ед. (p<0,001), в группе контроля - 0,4±0,2 перф.ед.(p<0,001). В группе пациентов со спастическим гемодинамическим типом среднее квадратическое отклонение составило 0,4±0,6 перф.ед.(p<0,001) и 0,5±0,4 перф.ед. (p<0,001) соответственно. Данные изменения среднего квадратического отклонения свидетельствуют о выраженных нарушениях в механизмах регуляции кровотока в тканях.

При проведении окклюзионной пробы (ОП) в группе с застойно-стазическим гемодинамическим типом микроциркуляции нами отмечено достоверное снижение резерва капиллярного кровотока по сравнению с группой здоровых. Так, в основной группе он составил 146+25 %(p<0,001), в группе контроля - 152+17 %(p<0,001), что отражает развитие стаза и застоя в посткапиллярном звене микроциркуляторного русла, а также морфологическое и функциональное разрежение сети капилляров и артериол.

Высокий резерв капиллярного кровотока отмечался у пациентов со спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции и в основной группе он составил 451+59% (p<0,01), а в группе контроля 461+72%(p<0,001).

При оценке показателя реактивной гиперемии - Mmax. после проведения окклюзионной пробы, этот показатель оказался сниженным как в основной, так и в контрольной группах у пациентов с застойно-стазическим и спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции по сравнению с группой здоровых (10,5+0,4 перф.ед.). Снижение показателя реактивной гиперемии отражает снижение сосудистой реактивности.

Таким образом, полученные нами данные позволяют утверждать, что у больных ревматоидным артритом до лечения отмечается преобладание спазма микрососудов с явлениями стаза-застоя крови.

С целью оценки влияния низкоинтенсивного лазерного излучения на микроциркуляторное русло, нами проведен анализ показателей микроциркуляции после лечения.

У больных основной группы с застойно-стазическим и спастическим гемодинамическим типом после комплексного лечения отмечалось достоверное повышение показателя микроциркуляции. В группе с застойно-стазическим гемодинамическим типом микроциркуляции показатель микроциркуляции достоверно повысился до 4,8+0,2 перф.ед ($p<0,01$), а в группе со спастическим гемодинамическим типом этот показатель составил 5,1+0,3 перф.ед. ($p<0,001$), что соответствует значениям нормы. В контрольной же группе не произошло существенного изменения показателя микроциркуляции, который составил 3,9+0,6 перф.ед. и 2,8+0,2 перф.ед. соответственно. Повышение показателя микроциркуляции отражает увеличение объемного периферического кровотока, что обусловлено вазодилатирующим эффектом и улучшением реологических свойств крови.

Показатель СКО в контрольной группе у пациентов с застойно-стазическим гемодинамическим типом микроциркуляции существенных изменений не претерпел и составил 0,5±0,4 перф.ед., тогда как в основной группе произошло его увеличение до 1,1+0,4 перф.ед.

Увеличение резерва капиллярного кровотока при проведении окклюзионной пробы на фоне лечения является индикатором улучшения реактивности микрососудов в ответ на изменения напряжения сдвига в ходе окклюзии. Так у больных основной группы со спастическим и застойно-стазическим и спастическим гемодинамическим типом наблюдалась достоверная нормализация показателя резерва капиллярного кровотока до 286+44 % ($p<0,05$) и 223+19 % соответственно. У больных контрольной группы с ЗСГТМ и СГТМ отмечалась лишь тенденция к нормализации резерва капиллярного кровотока, которая составила 165±22 % и 408±56 %.

В основной группе показатель Mmax, изначально достоверно сниженный у больных со спастическим и застойно-стазическим гемодинамическим типом микроциркуляции, после лечения повысился в основной группе до 9,7±1,7 перф.ед. и до 8,9±1,5 и перф. ед. соответственно, что отражает повышение сосудистой реактивности. В основной группе после комплексной терапии этот показатель практически приблизился к значению нормы, тогда как в контрольной группе Mmax практически остался без динамики, составив в группе со спастическим гемодинамическим типом микроциркуляции до лечения 5,6±1,7 перф. ед. ($p>0,05$), а в группе больных с застойно-стазическим гемодинамическим типом микроциркуляции соответственно 6,1±0,4 перф.ед. и 6,5±0,2 перф. ед. ($p>0,05$) .

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

Таким образом, результаты проведенного нами исследования показывают, что применение внутривенного лазерного облучения крови в комплексной терапии ревматоидного артрита способствует устранению дисбаланса в системе гемостаза, сопровождается уменьшением межклеточных взаимодействий и нормализацией микроциркуляторных расстройств.

Результаты собственных исследований показывают, что внутривенное лазерное облучение крови, воздействуя на некоторые патогенетические звенья ревматоидного артрита, является патогенетически обоснованным и, обобщая полученные нами данные, можно утверждать, что внутривенное лазерное облучение крови в комплексном лечении ревматоидного артрита в сравнении с традиционной терапией принципиально иначе влияет на некоторые звенья патогенеза:

✓ систему гемостаза: контрольная группа - отсутствие достоверных изменений; основная группа - установление физиологического равновесия между прокоагулянтной и антикоагулянтной системой;

✓ дисфункцию эндотелия: контрольная группа - отсутствие достоверной динамики; основная группа - статистически достоверное нормализация содержания фактора Виллебранда;

✓ микроциркуляторное русло: контрольная группа - отсутствие снижения доли патологических типов микроциркуляции и достоверным улучшением показателей микроциркуляции; основная группа -достоверное увеличение частоты нормального гемодинамического типа микроциркуляции и уменьшение частоты застойно-стазического гемодинамического типа микроциркуляции и стазического гемодинамического типа микроциркуляции;

✓ состояние агрегационной способности тромбоцитов: контрольная группа -сохраняющийся дисбаланс в системе регуляции агрегатного состояния крови; основная группа -достоверная положительная динамика в виде нормализации агрегационной способности тромбоцитов как при исходной гиперагрегации, так и при исходной гипоагрегации;

✓ эндогенного ауторозеткообразования периферической крови: контрольная группа - отсутствие достоверной динамики изучаемых показателей; основная - достоверная положительная динамика в виде снижения ауторозеток с экзоцитарным лизисом, что свидетельствует о снижении аутоиммунных процессов;

✓ клиническую эффективность: контрольная группа - отсутствие достоверных изменений; основная группа - положительная динамика в виде скорейшего стихания основных симптомов заболевания.

В заключении следует отметить, что при воздействии лазерного излучения мы не привносим в организм что-то чужеродное для обеспечения

специфического воздействия на какое-либо частное звено патогенеза данного заболевания, а лишь корректируем систему саморегулирования и поддержания гомеостаза, в которой произошли изменения в силу неизвестных причин. Этим обусловлена исключительная универсальность метода, его высокая эффективность и безопасность, поскольку осуществляется лишь регулирование, прямое или косвенное, нормальных физиологических реакций организма.

ВЫВОДЫ.

1) Использование внутривенного лазерного облучения крови в комплексной терапии ревматоидного артрита способствует нормализации показателей плазменного звена гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, протеин С, антитромбин III, фактор Виллебранда).

2) Применение низкоинтенсивного лазерного облучения в комплексной терапии ревматоидного артрита сопровождается достоверной нормализацией агрегационных свойств тромбоцитов, не зависимо от исходных нарушений.

3) Внутривенное лазерное облучение крови оказывает нормализующий эффект на межклеточные взаимоотношения при ревматоидном артрите.

4) Комплексная терапия с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения сопровождается увеличением частоты нормального гемодинамического типа микроциркуляции за счет уменьшения спастических и застойно-стазических явлений в микроциркуляторном русле.

5) Включение внутривенного лазерного облучения в комплексную терапию ревматоидного артрита с включением внутривенного лазерного облучения крови является патогенетически обоснованным, так как оказывает корригирующее действие на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, межклеточные взаимодействия и на систему микроциркуляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

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

2. Эффективность лечения ревматоидного артрита рекомендовано усиливать, используя внутривенное лазерное облучение крови с чередованием через день излучающей головки КЛ - ВЛОК, с длиной волны 0,635 нм, мощностью на выходе световода 1,5-2,0 мВт - в течение 15 минут, и лазерной головки КЛ-ВЛОК-365 с длиной волны 0,365 нм, мощностью на выходе одноразового световода 1,0 мВт - в течение 5 минут, в течение 10 дней.

Список литературы.

1. Абрамов, В.Ю. Система генов HLA / В.Ю. Абрамов // Гематология и трансфузиология. - 1993.- №4. - С. 25-27.

2. Авдеева, А.С. Значение показателей цитокинового профиля при оценке эффективности терапии моноклональными антителами к рецепторам интерлейкина - 6 при ревматоидном артрите / А.С. Авдеева, А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Е.Ю. Панасюк, Е.Л. Насонов // Клиническая медицина. - 2014. - № 1.- С. 28-34.

3. Авдеева, А.С. Иммунологические предикторы эффекта анти-В-клеточной терапии при ревматоидном артрите / А.С. Авдеева, Е.Н. Александрова, А.А. Новиков, М.В. Черкасова, Е.Л. Насонов // Клиническая лабораторная диагностика. - 2014. - № 3. - С. 48-52.

4. Азизов, Г.А. Опыт широкого применения лазерного излучения в городской поликлинике / Г.А. Азизов // Лазерная медицина. - 2003. - Т7, №2. - С. 35-36.

5. Александрова, Е.Н. Инновационные технологии в лабораторной диагностике ревматических заболеваний / Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. - 2010. - №2. - С. 12-13.

6. Ананьева, Л.П. Гуморальный иммунный ответ на вирус Эпштейна-Барр при ревматоидном артрите/Л.П. Ананьева, З.С. Алекберова, В.Н. Стенина // Вестн. АМН СССР. - 1989.- №6. - С.76-79.

7. Андриенко, А.В. Вегетативно - микроциркуляторные расстройства у больных ревматоидным артритом /А.В. Андриенко, Д.С. Бубликов// Фундаментальные исследования . - 2013. - № 12. - С. 163-167.

8. Балабанова, Р. М. Лефлуномид (Арава) при раннем ревматоидном артрите/ Р. М. Балабанова, Д. Е. Каратеев, Р. Ю. Кашеваров, Е. Л. Лучихина // Научно-практическая ревматология. - 2005. - № 5. - С. 31-34.

9. Балабанова, Р.М. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10,в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. / Ш.Ф. Эрдес, Р.М. Балабанова // Научно-практическая ревматология. - 2012. - №52(3). - С. 10-2.

10. Балабанова, Р.М. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России / Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. - 2014. - №52. - С. 5-7.

11. Баранов, А.А. Клинико-иммунологические аспекты патологии сосудов при системных васкулитах и некоторых ревматических заболеваниях. Диссертация д.м.н., 236 с. Ярославль, 1998.

12. Белов, Б.С. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях / Б.С. Белов, Р.М. Балабанова, С.Г. Манукян, М.В. Полянская, Э.Н. Оттева, В.Н. Сороцкая, И.М. Марусенко, Н.Л. Прокопьева // XVI Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство»: Тез. докл. - 2007. - С. 527.

13. Белов, Б.С. Генно-инженерные биологические препараты и инфекции у больных ревматоидным артритом: современное стояние проблемы/ Б.С. Белов, Е.Л. Насонов//РМЖ. - 2009. - №21. - С. 1418-1426.

14. Белов, Б.С. Коморбидные хронические вирусные инфекции в ревматологической практике / Б.С. Белов, Е.Л. Насонов // РМЖ. - 2012 - № 7. - С. 345-350.

15. Бельченко, Д.И. Исследование ауторозеткообразования в циркулирующей крови / Д.И. Бельченко // Клиническая лабораторная диагностика. - 1993. - № 3. - С. 58 - 62.

16. Бельченко, Д.И. Особенности взаимодействия клеток циркулирующей крови детей при неотложных состояниях / Д.И. Бельченко, А. В. Есипова, Е. JI. Кривошеина // Педиатрия. 2007. - №5.- С.137-141.

17. Бельченко, Д.И. Внутрисосудистое эндогенное ауторозеткообразование: доказательства существования и возможности применения / Д. И. Бельченко,

А. М. Шинкин, О. В. Волкова // Успехи современного естествознания. - 2003.- № 1. - С. 36-41.

18. Бельченко, Д.И. Патогенетическое значение интенсификации образования ауторозеток и тромбоцитарных агрегатов в циркулирующей крови / Д. И. Бельченко, А. В. Есипова, Е. Л. Кривошеина // Успехи современного естествознания. - 2006. - № 1. - С. 13-17.

19. Бельченко, Д.И. Цитотоксическая активность клеток тромбоцитарной системы. / Д.И. Бельченко // Иммунология. - 2001. - № 1. - С. 55-57.

20. Беляева, И.Б. Антитела к циклическим цитруллин-содержащим антигенам в диагностике и прогнозировании течения раннего ревматоидного артрита / И.Б. Беляева, С.В. Лапин, А.В. Созина, В.И. Мазуров // Медицинская иммунология. -2007. - Т. 9. - №1. - С.77-84.

21. Болотин, Е.В. Связь некоторых показателей гуморального и клеточного иммунитета с клиническим проявлением ревматоидного артрита / Е.В. Болотин, А.А. Крель, Д.В. Белокриницкий // Терапевт. Архив. - 1981. - №5. - С. 93-98.

22. Брилль, Г.Е. Новые данные об изменении структуры биожидкостей под влиянием низкоинтенсивного лазерного излучения / Г.Е. Брилль, В.И. Петросян, Э.А Житнева // Физическая медицина. - 1996. Т5, №1-2. - С. 39-40.

23. Бурдули, Н.М. Лазерная допплеровская флоуметрия в диагностике нарушений системной микроциркуляции при хроническом панкреатите/ Н.М. Бурдули, С.К. Гутнова // Материалы 10-й Юбилейной научной сессии, посвященной 70-летию СОГМА «Актуальные проблемы медицины». - Владикавказ. - 2009. - С. 85-86.

24. Бурдули, Н.Н. Внутривенное лазерное облучение крови при ревматоидном артрите: динамика показателей цитокинового профиля и активности заболевания / Н.Н. Бурдули, Н.М. Бурдули // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т.9. №3. - С.199-202.

25. Вакуленко, О.Ю. Взаимосвязь клинических характеристик ревматоидного артрита с трудоспособностью и производительностью труда / О.Ю.Вакуленко,

О.А. Кричевская, Д.В. Горячев, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. - 2012. - №52(3). - С. 60-7.

26. Галушко, Е.А. Распространенность ревматоидного артрита в России / Е.А. Галушко, Ш. Ф. Эрдес, Д. И. Базоркина, Т. Ю. Большакова, И. Б. Виноградова, О. М. Лесняк, Л. В. Меньшикова, С. Е. Мясоедова, Р. Н. Протопопова, Т. М. Черных // Терапевтический архив. - 2010. - Т.82. - №5. - С. 9-14.

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

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

29. Гейниц, А.В. Внутривенное лазерное облучение крови / А.В. Гейниц, С.В. Москвин, А.А. Ачилов // М. - Тверь. - 2012. - 336с.

30. Гилязова, Г.И. Роль молекул адгезии в иммунном ответе / Г.И. Гилязова, И.С. Мухорамова, Ю.А. Руденко // Вестник молодого ученого. - 2012. - № 2. - С. 21-27.

31. Датиева, Ф.К. Патология системы гемостаза. Новые представления о патогенезе и терапии нарушений в системе/ Ф.К. Датиева// Материалы 1-й школы по хронобиологии и хрономедицине для молодых ученых. - 2011. - С. 114-134.

32. Демин, А.С. Плазменный гемостаз и фактор Виллебранда при ревматоидном артрите / А.С. Демин // Автореферат дис. кан. мед. Наук. Волгоград, 1991. - 32с.

33. Демина, А.Б. Причины смерти больных с ревматическими заболеваниями в Москве / А.Б. Демина, С.Г. Раденска-Лоповок, О.М. Фоломеева, Ш. Эрдес // Терапевтический архив. - 2005. - Т. 7. - №4. - С. 77-82.

34. Дешеулин, А.С. Роль раннего развития атеросклероза в прогрессировании нарушений тромбоцитарно- сосудистого гемостаза у

больных системной красной волчанкой / А. С. Дешеулин, А. В. Аршинов, В. И. Емануйлов // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2007. - №1. - С. 52-55.

35. Евстратова, Е.Ф. Клинико-патогенетические механизмы воздействия НИЛИ и антител к фактору некроза опухоли альфа (артрофоон) у больных с остеоартрозом / Е.Ф.Евстратова, А.В.Никитин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - 2008. - Т.7, №4. - С. 989-991.

36. Жеребцова, С.В. Лимфоцитарно - тромбоцитарная адгезия при ишемической болезни сердца / С.В. Жеребцова // Автореферат дис. кан. мед. Наук. Чита. - 2008. - 32 с.

37. Запрягаева, М.Е. Вазодвигательная функция эндотелия и ее роль в нарушении состояния сосудов микроциркуляторного русла у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой /М. Е. Запрягаева// Автореферат дис. кан. мед. Наук. Москва, 2005.

38. Зинчук, И.Ю. Социальное бремя ревматоидного артрита / И.Ю. Зинчук В.Н. Амирджанова// Научно-практическая ревматология. - 2014. - № 52(3). - С. 331-335.

39. Илич-Стоянович, О. Влияние низкоинтенсивной инфракрасной импульсной лазерной терапии на маркеры активности воспаления у больных ревматоидным артритом / О. Илич-Стоянович, Е.Л. Насонов. Р.М. Балабанова // Тер.архив. 2000. - № 5. - С. 32-34.

40. Каде, А.Х. Физиологические функции сосудистого эндотелия / А.Х.Каде С.А. Занин, Е.А.Губарева, А.Ю.Туровая, Ю.А.Богданова, С.О. Апсалямова, С.Н. Мерзлякова // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 11 (3). - С. 611-617;

41. Каде Е.А. Исследование состояния микроциркуляторного русла у больных ревматоидным артритом / Е.А. Каде, Л.Н. Елисеева // Успехи современного естествознания. - 2006. - № 10 - С. 106-107

42. Каримова, Г.Ф. Предикторы воспаления при ревматоидном артрите / Г.Ф Каримова, А.М. Кабилова, З.М. Исламгалеева, Л.Н. Хусаинова, Л.Н. Мингазетдинова // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 7. - С. 101-104.

43. Козлов, В. И. Лазеротерапия с применением АЛТ «Мустанг» / В. И. Козлов, В.А. Буйлин // М.: ТОО Фирма Техника. - 1998. - 37с.

44. Козлова, Л.К. Гемодинамические нарушения при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, системной склеродермии и возможность их коррекции ингибитором АПФ / Л.К. Козлова // автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва. - 2005. - 35с.

45. Коричкина, Л.Н. Эндогенное ауторозеткообразование в периферической крови и его клиническое значение при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Л.Н. Коричкина // Автореферат дис. кан. мед. Наук. Тверь. - 2011. - 34с.

46. Краснорyцкая, М.О. Иммунные нарушения, эндотелиальная дисфункция и возможности их фармакологической коррекции у больных ревматоидным артритом / М.О. Краснорyцкая // Автореферат дис. кан. мед. Наук, Курск. - 2008. – 32с.

47. Ларюшин, А.И. Низкоинтенсивные лазеры в медико-биологической практике / А.И. Ларюшин, В.Е. Илларионов // - Казань.- 1997. - 275с.

48. Ларюшин А.И. Принципы лазеров для промышленности и медицины. - Казань: «Абак», 1997. - 270с.

49. Линёва, О.Г. Ингибиторы ФНО-α и их влияние на факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с ревматоидным артритом /О.Г. Линёва, Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология.- 2010.- № 1.- С.15-18.

50. Липунова, Е.А. Физиология крови: моногр. исслед. / Е.А. Липунова, М.Ю. Скоркина. - 2007. - 324 с.

51. Лукина, Г.В. Риск развития туберкулеза при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли-α /Г.В. Лукина, Я.А. Сигидин //РМЖ. - 2009. - №21. - С. 1438-1443.

52. Лупинская, З.А. Эндотелий сосудов - основной регулятор местного кровотока / З.А. Лупинская // Вестник КРСУ. - 2003. - №7.

53. Мазуров, В.И. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии / В.И. Мазуров, С.В. Столов, В.А. Якушева // Науч.-практ. ревматология.-2006.-№4.-С.28-34.

54. Мазуров, В.И. Клиническая ревматология / В.И. Мазуров // СПб.: Фолиант, 2005. - 520 с.

55. Макацария, А.Д. Катастрофический антифосфолипидный синдром и тромботический «шторм» / А.Д. Мацакария, В.О. Бицадзе // Сибирский медицинский журнал. - 2010. - №4. - С. 118-123.

56. Маслянский, А. Л. Диагностическая значимость серологических маркеров ревматоидного артрита / А. Л. Маслянский, С. В. Лапин, А. В. Мазинг // Научно-практическая ревматология. – 2012. - № 5.- С. 20- 24.

57. Москвин, С. В. Основы лазерной терапии / С. В. Москвин, А.А. Ачилов // М. - Тверь. - 2008. - 256с.

58. Москвин, С.В. Системный анализ эффективности управления биологическими системами низкоэнергетическим лазерным излучением / С.В. Москвин // Автореф. дисс. докт. биол. наук. - Тула, 2008. - 38с.

59. Москвин, С.В. Эффективность лазерной терапии / С.В. Москвин // М.: - Техника.- 2003. -160 с.

60. Мясоедова, С.Е. Распространенность ревматоидного артрита в России (по данным эпидемиологических исследований) / С.Е. Мясоедова, О.М. Лесняк, Л.В. Меньшикова // Терапевтический архив.- 2010.- №82(5).- С. 9-14.

61. Насонов, Е. Л. Лечение ревматоидного артрита: современное состояние проблемы // РМЖ. 2006. 14 (8); 573-577.

62. Насонов, Е. Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита - взгляд в 21 век. Клин. Медицина.- 2005. №6. - С. 8-12.

63. Насонов, Е.Л. Ревматология. Национальное руководство. Ревматоидный артрит. Под редакцией Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва. Издательство ГЭОТАР-Медиа. 2008. - С. 852.

64. Насонов, Е.Л. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. - 2013. Москва.

65. Насонов, Е.Л. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита/ Е.Л. Насонов, Д.Е.Каратеев, Н.В. Чичасова// Научно-практическая ревматология. - 2013. - №51(6). - 609-22.

66. Насонов, Е.Л.. Метотрексат. Перспективы применения в ревматологию Москва. Издательство Филоматис. 2005, 196 стр.

67. Насонова, В. А. Ревматические болезни / В.А. Насонова, Н.В. Бунчук // М.: - Медицина, - 1997. - 520с.

68. Новиков, А.А. Клиническое значение антител к циклическому цитруллинированному пептиду: новые данные / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, Е.Л. Насонов // Клиническая медицина. - 2007. - № 8. - С. 4-9

69. Новиков, А.А. Многопараметрический анализ биомаркеров в лабораторной диагностике раннего ревматоидного артрита / А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, М.В. Черкасова, Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. - 2013. - № 2. - С. 111-116.

70. Новиков, А.А. Роль цитокинов в патогенезе ревматоидного артрита/ А.А. Новиков, Е.Н. Александрова, М.А. Диатроптова, Е.Л. Насонов// Научно-практическая ревматология. - 2010. - № 2. - С. 71-82.

71. Орлова, Е.В. Коррекция иммуносупрессивных нарушений у больных с суставным синдромом низкоинтенсивным лазерным излучением/ Е.В. Орлова// Автореф. Кандид.. мед. Наук. - Воронеж, 2007. - 188с.

72. Попкова, Т.В. Интерлейкин-6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите./ Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов// Научно-практическая ревматология. - 2011. - №4. -С. 64-72.

73. Ранюк, Л.Г. Влияние лазерного облучения на перекисное окисление липидов и функционально-метаболическую активность лейкоцитов при хроническом бескаменном холецистите: дисс. канд. мед. наук. Владикавказ 2006. - 151 с.

74. Реформаторская, С.Ю. Неинвазивная гемолазеротерапия больных ревматоидным артритом / С.Ю. Реформаторская // Автореф. Кандид. мед. Наук. - Москва, 2002. - С.188.

75. Саркисов, К.Г. Лазерная допплеровская флоуметрия как метод оценки состояния кровотока в микрососудах // К.Г. Саркисов, Г.В. Дужак // Методология флоуметрии, 1999 г. - С. 9-14.

76. Саркисов, К.Г. Лазерная допплеровская флоуметрия в оценке состояния кровотока в микрососудах /К.Г. Саркисов, Г.В. Дужак // Новое медицинское оборудование. - 2007. - № 5. Интернет журнал «Медицинские новости».

77. Селезнев, С.А., Назаренко Г.И., Зайцева В.С. Клинические аспекты микрогемоциркуляции. - Л.: Медицина. - 1985. - 208 с.

78. Симбирцев, А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2004. -Т. 3.- № 2. - С. 16-23.

79. Фатхуллина, Г.Ф. Система гемостаза у больных ревматоидным артритом / Г.Ф. Фатхуллина //Автореферат дис. кан. мед.наук. - Уфа, 2005.

80. Хетагурова, З.В. Лазерная терапия при ревматоидном артрите / Хетагурова, З.В., Медоева А.А. // Успехи современного естествознания. - 2006. - № 3 - С. 80-80

81. Цурко, В. В. Лазерная терапия в ревматологии / Цурко В. В., Сигидин Я. А. // Терапевт. арх, 1990. т.62.-С.56-58

82. Чернух, А.М. Микроциркуляция /А.М.Чернух, П.Н.Александров, О.В. Алексеев // Медицина.-1984. - 432с.

83. Шабрыкина, Н.С. Биомеханическая модель микроциркуляции и транскапиллярного обмена веществ: автореф. дисс. канд. физ.-мат. наук. - Саратов. - 2008. - 18 с.

84. Шекшина, Е.В. Инфекция и ревматоидный артрит: некоторые аспекты диагностики и лечения / Е.В. Шекшина, Р.М. Балабанова // Инф. антимикроб. тер. - 2003. - № 5(3). - С. 3-8.

85. Шестакова, М.В. Дисфункция эндотелия - причина или следствие патологического синдрома / М.В. Шестакова // РМЖ. - 2001. - № 2. - С. 88-93.

86. Эрдес, Ш.Ф. Распространённость и социальная значимость ревматических заболеваний в Российской Федерации / Ш.Ф. Эрдес, О.М. Фоломеева // Ревматология. - 2007. - №10. - С. 3-12.

87. Яковлева, Е.В. Особенности нарушений и коррекции агрегационных свойств тромбоцитов у больных гипертонической болезнью с коморбидными состояниями (ревматоидный артрит, остеоартрит) / Е.В. Яковлева // Автореферат дис. кан. мед. Наук, Краснодар, 2010. 68с.

88. Alonso, A. Efficacy and safety of golimumab as add-on therapy to disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: Results of the GO-MORE study in Spain / A Alonso, C.M. González, J. Ballina, García M.L. Vivar, J.J. Gómez-Reino, J.L. Marenco, A. Fernández-Nebro, C. Ordás, L. Cea-Calvo, M.J. Arteaga, R. Sanmartí // Reumatol Clin. - 2014. - P. 1699-258.

89. Alvarez-Lafuente, R. Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction / R. Alvarez-Lafuente, B. Fernandez-Gutierrez, S. de Miguel, J. A. Jover, R. Rollin, E. Loza, D. Clemente, J. R. Lamas // Ann Rheum Dis.- 2005. - № 9. - P. 1357-1359.

90. Arana-Guajardo, A. Application of a prediction model for the progression of rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis / A. Arana-Guajardo, L. Pérez-Barbosa, D. Vega-Morales, J. Riega-Torres, J. Esquivel-Valerio, M. Garza-Elizondo // Reumatol Clin. 2014 Jun 6. - P. 1699-258

91. Benedek, T.G. Methotrexate: from its introduction to non-oncologic therapeutics to anti-TNF-α / T.G. Benedek // Clin Exp Rheumatol. 2010 Sep-Oct. Vol. 28 (5 Suppl 61). - P. 3-8.

92. Boers, M. Cost-effectiveness of biologics as first-line treatment of rheumatoid arthritis: Case closed? / M. Boers // Ann. Intern. Med. 2009. Vol. 151. - P. 668-669.

93. Bone and Joint Decade. European Action towards Better Musculoskeletal Health: A public health strategy to reduce the burden of musculoskeletal conditions. Lund: The Bone and Joint Decade, Department of Orthopedics, University Hospital. - 2005.

94. Braun, J. An update on methotrexate / J. Braun, R. Rau // Curr Opin Rheumatol. 2009. - Vol. 21. - P. 216-223.

95. Brown, A.K. An explanation for the apparent dissociation between clinical remission and continued structural deterioration in rheumatoid arthritis / A.K. Brown, P.G. Conaghan, Z. Karim // Arthritis Rheum. - 2008. - Vol. 58. - P. 2958-2967.

96. Bush, K. A. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor / K. A. Bush, K. M. Farmer, J. S. Walker, B. W. Kirkham // Arthritis Rheum.- 2002. -Vol. 46. - N 3. - P. 802-805.

97. Bykerk, V.P. Canadian Rheumatology Association Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs / V.P. Bykerk, P. Akhavan, G.S. Hazlewood // J Rheumatol. - 2011.

98. Calguneri, M. Combination therapy versus monotherapy for the treatment of patients with rheumatoid arthritis / M. Calguneri, S. Pay, Z. Caliskaner// Clin. Exp. Rheumatol. 1999. - Vol. 17. - P. 699-704.

99. Cantaert, T.B. Lymphocyte autoimmunity in rheumatoid synovitis is independent of ectopic lymphoid neogenesis / T. Cantaert, J. Kolln, T. Timmer // J Immunol. - 2008. - Vol. 181. - №1. - P. 785-794.

100. Cariou, R. Effeect of lupus anticoagulant on antithrombogenic properties of endothelial cells: inhibition of thrombomodulin-dependent protein C activation/ R. Cariou, G. Tobelem, S. Bellucci // Thromb. Haemost.- 1998. - №60. - P. 54-60.

101. Chalmers, A. Immunization of patients with rheumatoid arthritis against influenza: a study of vaccine safety and immunogenicity / A.Chalmers, D. Scheifele, C. Patterson, D. Williams, J. Weber, R. Shuckett, A. Teufel // J Rheumatol. - 1994. - № 21. - P.1203-1206.

102. Chao, C.C. Anti-IL-17A therapy protects against bone erosion in experimental models of rheumatoid arthritis / C.C. Chao, S. J. Chen, I. E. Adamopoulos, N. Davis, K. Hong, A. Vu, S. Kwan // Autoimmunity.- 2011. -Vol. 44. - N 3. - P. 243-252.

103. Cid, M.C. Von Willebrand factor in the outcome of temporal arteritis/M.C. Cid, J. Monteagudo, J. Oristrell // Ann. Rheum. Dis. - 1996. - №55. - P. 927-930.

104. Coury, F.F. Clinical trials to establish methotrexate as a therapy for rheumatoid arthritis / F.F. Coury, M.E. Weinblatt // Clin. Exp. Rheumatol. - 2010. - Vol. 28 (5 Suppl 61). - P. 9-12.

105. Craig, P. Glucocorticoid - dependent induction of interleukin-6 receptor expression in human hepatocytes facilitates interleukin-6 stimulation of amino acid transport /P . Craig, M.D. Fischer // Ann. Surg. 1996. - № 223. - P. 610-619.

106. Da Silva, E. Declining use of orthopedic surgery in patients with RA? Results of a long-term, population-based assessment / E. Da Silva, M.F. Doran, C.S. Crowson // Arthritis Rheum. - 2003. - № 49(2). - P. 216-20.

107. Davignon, J. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis / J. Davignon, P.Ganz // Circulation. - 2004. - № 109. - P. 27

108. De Jager, W. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study / W. de Jager, E. P. Hoppenreijs, N. M. Wulffraat, L. R. Wedderburn, W. Kuis, B. J. Prakken // Ann Rheum Dis.- 2007. -Vol. 66. - N 5. - P. 589-598.

109. Del Porto, F. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity / F. Del Porto, B.

Lagana, R. Biselli, I. Donatelli, L. Campitelli, R. Nisini, P. Cardelli, F. Rossi, R. D'Amelio // Vaccine. - 2006.- №24. - P. 3217-3223.

110. Dessein, P. H. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis / P. H. Dessein, B. I. Joffe, M. G. Veller // J. Rheumatol. - 2005. - Vol. 32. - P. 435-442.

111. Durussel, J.J. Effects of red blood cell hyperaggregation on the rat microcirculation blood flow / J. J. Durussel, M. F. Berthault, G. Guiffant, J. Dufaux // Acta Physiol. Scand. 1998. - Vol. 163. - № 1. - P. 25-32.

112. Edwards, J. C. B cell depletion therapy in rheumatic disease / J. C. Edwards, G. Cambridge, M. J. Leandro // Best Pract Res Clin Rheumatol. - 2006. -№20. – P. 915-928.

113. Elliot, M. J. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumour necrosis factor α / M. J. Elliot, R.N. Maini, M. Feldmann // Arthritis Rheum. - 1993 - V36, - P. 1681-90.

114. Emery, P. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial / P. Emery, E. Keystone, H.P. Tony, A. Cantagrel, R. van Vollenhoven, A. Sanchez, E. Alecock, J. Lee, J. Kremer // Ann Rheum Dis.- 2008.- №67(11).- P.1516-1523.

115. Emery, P. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis / P. Emery, F.C. Breedveld, E.M. Lemmel// Rheumatology (Oxford).- 2000.- Vol. 39.- P. 655-665.

116. Favalli, R.G. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. II Safety / R.G. Favalli, R. Caporali, L. Sinigaglia // Clin Exp Rheumatol.- 2011.- № 29 (Suppl. 66).- P. 15-27.

117. Feldman, M. Role of cytokines in rheumatoid arthritis / M. Feldman, F. Brennan, R. N. Maini // Annu Rev Immunol. - 1996. - №14. - P. 397-440.

118. Firestein, G. Rheumatoid Arthritis /G. Firestein, G. Panayiand, F. Wollheim// Oxford University Press. - 2006. - P.173-92.

119. Firestein, G. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis / In G. Firestein, R. Budd, E. Harris, I. Mc Innes, S. Ruddy, S. Sergent // Kelley's Textbook of 110 Rheumatology, 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. - 2009. - vol. 2. - P. 1087-1118.

120. Fomin, I. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF - a blockers / I. Fomin, D. Caspi, V. Levy, N. Varsano, Y. Shalev, D. Paran, D. Levartovsky// Ann Rheum Dis. - 2006. - №65. – P. 191-194.

121. Forestier, J. Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts / J. Forestier // J. Lab. Clin. Med. 1935. - Vol. 20. - P. 827.

122. Francioni, C. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: clinical and antibody response / C. Francioni, P. Rosi, A. Fioravanti, F. Megale, N. Pipitone, R. Marcolongo// Recenti Prog Med. - 1996. - №87. - P.145-149.

123. Frosst, R. A candidate genetic risk factor for cardiovascular disease / R. Frosst, H. J. Blom, R. Milos // Nature Genetics. - 1995. - Vol. 10, № 1. - P. 111-113.

124. Fujiwara, H. Early symptoms of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab treatment: a report of two cases. / H. Fujiwara, N. Nishimoto, Y. Hamano, N. Asanuma, S. Miki, S. Kasayama// Mod Rheumatol. - 2009. - №19(1).- P. 64-68.

125. Gabriel, S. E. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases [Электронный ресурс] / S.E. Gabriel, K. Michaud // Arthritis Res Ther.- 2009. -Vol. 11. - N 3.

126. Gause, A. Role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: potential implications for treatment / A. Gause, C. Berek // BioDrugs. - 2001. - Vol. 15. - N 2. -P. 73-79.

127. Gelinck, L.B. The effect of anti-tumour necrosis factor a treatment on the antibody response to influenza vaccination / L.B. Gelinck, A.E. van der Bijl, W.E.

Beyer, I.G. Visser, T.W. Huizinga, R.A. van Hogezand, G.F. Rimmelzwaan, F.P. Kroon // Ann Rheum Dis. – 2008. - №67. – P. 713-716.

128. Genovese, M.C. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study / M.C. Genovese, J.D. McKay, E.L. Nasonov, E.F. Mysler, N.A. da Silva, E. Alecock, T. Woodworth, J.J. Gomez-Reino // Arthritis Rheum. - 2008. - №58(10). - P. 2968-2980.

129. Gonzales-Gay, M.A. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis / M.A. Gonzales-Gay, C. Gonzalez-Juanatey, J.A. Miranda-Filloy// Biomed. Pharmacother. - 2006. - Vol. 60, № 10. - P. 673-677.

130. Hansen, A. B cell lymphoproliferation in chronic inflammatory rheumatic diseases / A. Hansen, P.E. Lipsky, T. Dorner / Nature Clin Pracr Rheumatol// 2007/ - №3. - P.561.

131. Hartfall, S.J. Gold treatment of arthritis: A review of 900 cases / S.J. Hartfall, H.G. Garland, W. Goldie / Lancet. 1937.- Vol. 233.- P.838.

132. Hirabayashi, Y. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice / Y. Hirabayashi, T. Ishii, H. Harigae // Rheumatol Int. - 2009

133. Hitchon, C. A. A distinct multicytokine profile is associated with anti-cyclical citrullinated peptide antibodies in patients with early untreated inflammatory arthritis / C.A. Hitchon, P. Alex, L. B. Erdile, M. B. Frank, I. Dozmorov, Y. Tang, K. Wong, M. Centola, H. S. El-Gabalawy // J Rheumatol.- 2004. -Vol. 31. - N 12. - P. 2336-2346.

134. Huscher, D. Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany / D. Huscher, S. Merkesdal, K. Thiele// Ann Rheum Dis. - 2006 Sep. - № 65(9). - P. 1175-83.

135. Imhof, B. Adhesion mechanisms regulating the migration of monocytes / B. Imhof, M. Aurrand-Lions // Nat Rev Immunol.- 2004. -Vol. 4. - N 6. - P. 432-444.

136. Kaine, J.L. Immune Responses Following Administration of Influenza and Pneumococcal Vaccines to Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Adalimumab / J.L. Kaine, A.J. Kivitz, C. Birbara, A.Y. Luo // J Rheumatol 2007/ - №34. - P.272-279.

137. Kamphuis, S. Tolerogenic immune responses to novel T-cell epitopes from heat-shock protein 60 in juvenile idiopathic arthritis / S. Kamphuis, W. Kuis, W. de Jager, G. Teklenburg, M. Massa, G. Gordon, M. Boerhof, G. T. Rijkers, C. S. Uiterwaal, H. G. Otten, A. Sette, S. Albani, B. J. Prakken // Lancet. - 2005. - № 9479. - P. 50-56.

138. Kapetanovic, M.C. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients / M.C. Kapetanovic, T. Saxne, J.A. Nisson, P. Geborec // Rheumatology . – 2007. - №46. – P.608-611.

139. Kapetanovic, M.C. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal piolysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis / M.C. Kapetanovic, T. Saxne, A. Sjoholm, L. Truedsson, G. Jonsson, P. Geborek // Rheumatology. – 2006. - №45. – P.106-111.

140. Kaplan, M. J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. - 2006. - Vol. 18. - P. 289-297.

141. Kawashima, S. The two faces of endothelial nitric oxide synthase in the pathophysiology of atherosclerosis /S.Kawashima // Endothelium. - 2004. Vol. 11, № 2. - P. 99-107.

142. Koike, R. Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis / R. Koike, M. Harigai, T. Atsumi, K. Amano, S. Kawai, K. Saito, T. Saito, M. Yamamura, T. Matsubara, N. Miyasaka // Mod Rheumatol. -2009. - №19(4). - P.351-357.

143. L., Oleksowiz. Platelet activation induced by interleukin - 6/ L. Oleksowiz, Z. Mrowiec, D. Zuckerman // Tromb Haemost. - 1994. - №336 (14). - P. 302-8.

144. Larsen, A. Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during longterm treatment with leflunomide or sulfasalazine / A. Larsen, T.K. Kvien, M. Schattenkirchner // Scand J Rheumatol. - 2001. - Vol. 30. - P.135-142.

145. Leuven, S. I. Systemic inflammation as risk factor for atherothrombosis / S. I. Leuven, R. Franssen, J. J. Kastelein // Rheumatology. - 2008. - Vol. 47. - P. 3-7.

146. Lopes-Longo, F.J. Association between anticyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis / F.J. Lopes-Longo, D. Oliver-Minnaro, I. de la Torre //Arthr Rheum. -2009. - №61. - P.419-24.

147. Maddison, P. Leflunomide in rheumatoid arthritis: recommendations through a process of consensus / P. Maddison, P. Kiely, B. Kirkham // Rheumatology. - 2005. - Vol. 44. - P. 280-286.

148. Maini, R.N. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate / R.N. Maini, F.C. Breedveld, J.R. Kalden, J.S. Smolen, M.H. Weisman, E.W.St Clair, G.F. Keenan; // Arthritis Rheum.- 2004. - 50(4).- P.1051-1065.

149. Maini, R.N. CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate/ R.N. Maini, P.C. Taylor, J. Szechinski, K. Pavelka, J. Broll, G. Balint, P. Emery, F. Raemen, J. Petersen, J. Smolen, D. Thomson, T. Kishimoto // Arthritis Rheum. - 2006 Sep - №54(9). – P. 2817-2829.

150. Maradit-Kremers, H. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maradit-Kremers, C.S. Crowson, P.J. Nicola//Arthr Rheum. - 2005. - №52. - P. 402-11.

151. Mok, C.C. Management of rheumatoid artrhritis: consensus recommendations from the Hong Kong Society of Rheumatology / C.C. Mok, L.S. Tam, T.H. Chan// Clin Rheumatol. – 2011. - №30. - P. 303-312.

152. Moreland, L.W. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial / L.W. Moreland, J.R. O'Dell, H.E. Paulus // Arthritis Rheum. – 2012. - Vol. 64. - P. 2824-2835.

153. Mottonen, T. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying anti-rheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis / T.Mottonen, P. Hannonen, M. Korpela // Arthritis Rheum. - 2002. - Vol. 46. - P. 894-898.

154. Nishimoto, N. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab / N. Nishimoto, J. Hashimoto, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi, N. Murata, D. van der Heijde, T. Kishimoto // Ann Rheum Dis. – 2007. - Sep; 66(9). - 1162-1167.

155. Nishimoto, N. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study / N. Nishimoto, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi, J. Azuma //Ann Rheum Dis published online 19 Nov 2008. www.ard.bmj.com.

156. Nishimoto, N. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy /N. Nishimoto // Mod Rheumatol. – 2009. - №19 (1) . - P.12-19.

157. Nusbacher, I**.** Therapeutic hemapheresis /I**.** Nusbacher// Clinics in laboratory medicine. - Philadelphia: Sauders Co. - 1992. - P. 87-106.

158. Osiri, M. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis / M. Osiri, B. Shea, V. Robinson // Cochrane Database Syst Rev. – 2003. - (1). – P. 2047.

159. Pickering, L.K. Orenstein Immunization Programs for Infants, Children, Adolescents, and Adults: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America / L.K. Pickering, C.J. Baker, G.L. Freed, S.A. Gall, S.E. Grogg, G.A. Poland, L.E. Rodewald, W. Schaffner, P. Stinchfield, L, R.K. Tan, W.A. Zimmerman,.//Clin Infect Dis. - 2009;. - №49. – P. 817-840.

160. Pincus, T. Why are only 50% of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some set- tings? Need for longterm observations in standard care to complement clinical trials / T. Pincus, Y. Yazici, R. van Vollenhoven // J Rheumatol. - 2006. - Vol. 33. - P. 2372-2375.

161. Rantalaiho, V. The good initial response to therapy with a combination of traditional disease-modifying antirheumatic drugs is sustained over time: The eleven-year results of the Finnish rheumatoid arthritis combination therapy trial / Rantalaiho V., Korpela M., Hannonen P. et al // Arthritis Rheum. - 2009. - Vol. 60. - P. 1222-1231.

162. Rantapaa-Dahlqvist, S. What happens before the onset of rheumatoid arthritis? / S. Rantapaa-Dahlqvist // Curr Opin Rheumatol. - 2009. - Vol. 21. - N 3. - P. 272-278.

163. Recommended Adult Immunization Schedule: United States, 2009. Ann Intern Med 2009; 150(1):40-44.

164. Serrano, N. C. Non-HLA associations with autoimmune diseases / N.C. Serrano, P. Millan, M. C. Paez // Autoimmun Rev.- 2006. -Vol. 5. - N 3. - P. 209-214.

165. Smolen, J. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J. Smolen, R. Landewé, F. Breedveld // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. P. 964-975.

166. Smolen, J.S. Efficacy and safety of the new DMARD leflunomide: comparison to placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis / J.S Smolen. / Scand J Rheumatol. - 1999. - Vol. 112 (Suppl.). - P. 15-21.

167. Smolen, J.S. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double - blind, randomised, multicentre trial / J.S. Smolen, J.R. Kalden, D.L. Scott et al. // Lancet. - 1999. - Vol. 353 (9149). - P. 259-266.

168. Smolen, J.S. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of a an international task force./ Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., et al.//Ann Rheum Dis. – 2010. - №69. - P. 631-637

169. Smolen, J.S. OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. / J.S. Smolen, A. Beaulieu, A. Rubbert-Roth, C. Ramos-Remus, J. Rovensky, E. Alecock, T. Woodworth, R. Alten// Lancet . – 2008. - 371(9617). -P. 987-997.

170. Sokka, T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update / T. Sokka, B. Abelson, T. Pincus //Clin Exp Rheumatol. - 2008. - №26. - P. 35-61.

171. Steiner, G. Autoantibodies in rheumatoid arthritis and their clinical significance / G. Steiner, J. Smolen // Arthritis Res. - 2002. -Vol. 4. - Suppl. 2.

172. Szekanecz, Z.A. Macrophages and their products in rheumatoid arthritis / Z.A. Szekanecz, E. Koch // Curr. Opin. Rheumatol. - 2007. -Vol. 19. - N 3. - P. 289-295.

173. Trouw, L. Closing the serological gap: promising novel biomarkers for the early diagnosis of rheumatoid arthritis / L. Trouw, A.M. Mahler //Autoimmun Rev. - 2012. -Vol. 12. - N 2. - P. 318-322.

174. Trouw, L. Closing the serological gap: promising novel biomarkers for the early diagnosis of rheumatoid arthritis / L. Trouw, A.M. Mahler// Autoimmun Rev.- 2012. -Vol. 12. - N 2. - P. 318-322.

175. Turiel, M. Non-invasive assessment of coronary flow reserve and ADMA levels: A case-control study of early rheumatoid arthritis patients / M. Turiel, F. Atzeni, L. Tomasoni et al// Rheumatology. - 2009. - № 7. - P. 834-839.

176. Turiel M. Effects of Long-Term Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Endothelial Function in Patients with Early Rheumatoid Arthritis / M. Turiel, L. Tomasoni, S. Sitia// Cardiovascular Therapeutics. - 2010. - Vol. 28. – P. 53-64.

177. Van der Kooij, S.M. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate fail- ure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score /S.M. Van der Kooij, J.K. de Vries-Bouwstra, Y.P. Goekoop-Ruiterman, D. van Zeben, P.J. Kerstens, A.H. Gerards et al// Ann Rheum Dis. - 2007. Vol. 66. - P. 1356-1362.

178. Van der Maas A. Down-titration and discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients with stable low disease activity and stsable treatment: an observational cohort study / A. Van der Maas, W. Kievit, B.J. van der Bemt //Ann Rheum Dis. - 2012, April 13.

179. Van Vollenhoven R.F.. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial / R.F. Van Vollenhoven, S. Ernestam, P. Geborek// Lancet. - 2009. - Vol. 374. - P. 459-466.

180. Verstappen, S.M. Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group. Overview of work distional and longitudinal surveys/ S.M. Verstappen, J.W. Bijlsma, H. Verkleij// Arthritis Rheum. - 2004 - № 51(3). - P. 488-97.

181. Visvanathan, S. F. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone / S. F. Visvanathan, G.F. Keenan, D.G. Baker,. A.L. Levinson, C.L. Wagner // J Rheumatol. – 2007. - №34. - P. 952-957.

182. Wolbink, G.J. Dealing with immunogenicity of biologicals: Assessment and clinical relevance /G.J. Wolbink, L.A. Aarden, B.A. Dijkmans // Curr Opin Rheumatol. - 2009. Vol. 21. - P. 211-215.

183. Youinou P., Jamin C., Saraux A. B-cell: a logical target for treatment of rheumatoid arthritis / P. Youinou, C. Jamin, A.Saraux// Clin Exp Rheumatol. – 2007. - №25. – P. 318-328