
Клиническая медицина

ПОКАЗАТЕЛИ СТАБИЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И МОЧЕ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Симонова О. В.*, доктор медицинских наук,
Сухих Е. Н., кандидат медицинских наук,
Тимин М. В.

Кафедра госпитальной терапии ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»
Минздравсоцразвития России, 610027, г. Киров, ул. Воровского, д. 42

РЕЗЮМЕ Изучена зависимость показателей стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у пациентов с псориатическим артритом от клинических особенностей болезни и их динамика в процессе базисной терапии. Установлено, что уровень стабильных метаболитов оксида азота является дополнительным критерием активности патологического процесса и эффективности терапии.

Ключевые слова: псориатический артрит, оксид азота.

* Ответственный за переписку (corresponding author): e-mail: simonova043@mail.ru

В последнее время активно изучается роль в воспалительном процессе одного из вазоактивных гормонов эндотелия – оксида азота [1, 3, 5, 14]. Оксид азота участвует в многочисленных биологических процессах в организме. Доказана его роль в поддержании воспаления при ревматических заболеваниях. Описаны как про-, так и противовоспалительные эффекты оксида азота. Будучи вазодилататором и усиливая кровоток, он может участвовать в развитии таких признаков воспаления, как локальная гиперемия, отек. С другой стороны, он подавляет адгезию нейтрофилов к эндотелию, конкурируя с рецепторами или выступая в роли поглотителя супероксидных радикалов, ингибирует синтез простагландина E₂, тромбксана, интерлейкина-6 и продукцию супероксидных радикалов нейтрофилами, т. е. проявляет противовоспалительную активность [13, 14].

Цель исследования – изучить клиническое значение показателей стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у больных

псориатическим артритом (ПА) в зависимости от особенностей течения болезни, а также динамику этих показателей при применении базисной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Открытое контролируемое 12-месячное исследование проведено у 63 больных достоверным ПА и группы здоровых доноров (n = 35), сопоставимой по возрастному и половому составу. 30 пациентов получали комбинированную терапию проспидином и метотрексатом (1 группа), 33 больных – монотерапию метотрексатом (2 группа). Формула включения больных в исследование – 1 : 1. Группы пациентов были сопоставимы по основным демографическим и клиническим показателям. В обеих группах преобладали женщины (21 и 21 соответственно). Средний возраст – 43,2 ± 9,5 и 40,5 ± 8,4 года. Суставной синдром наблюдался соответственно в течение 4,8 ± 4,7 и 4,7 ± 5,7 года, кожный псориаз – 12,4 ± 11,2 и 11,6 ± 12,1 года. Все пациенты имели вульгарный

Simonova O. V., Sukhih E. N., Timin M. V.

INDICES OF NITROUS OXIDE STABLE METABOLITES IN BLOOD SERUM AND IN URINE IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

ABSTRACT Authors studied the dependence of nitrous oxide stable metabolites in blood serum and in urine in patients with psoriatic arthritis on the disease clinical peculiarities and their dynamics in the process of basic therapy. It was determined that the level of nitrous oxide stable metabolites was the supplementary criterion of pathological process activity and therapy efficacy.

Key words: psoriatic arthritis, nitrous oxide.

очаговый (12 и 21 человек) или распространенный (18 и 12) псориаз в прогрессирующей (18 и 11) или стационарной (11 и 22) стадии, полиартритический вариант суставного синдрома (63) в I–III рентгенологических стадиях. У 16 больных 1 группы и у 22 больных 2 группы был выявлен сакроилеит III стадии, у 10 в каждой группе – признаки спондилоартрита. Около трети пациентов обеих групп имели высокую степень активности и тяжелую форму болезни с системными проявлениями в виде лихорадки, анемии, похудания, лимфаденопатии и увеита (11 и 12).

На стационарном этапе назначали проспидин в дозе 300 мг в неделю внутривенно капельно, в амбулаторных условиях – 200 мг в неделю внутримышечно. Доза метотрексата на стационарном этапе и в амбулаторных условиях у больных обеих групп составляла 10 мг в неделю внутрь. Лечение проводили в условиях специализированного ревматологического отделения после тщательного клинико-лабораторного обследования для уточнения диагноза, выявления противопоказаний, получения информированного согласия пациентов.

Обследование больных осуществляли с применением общеклинических методов. Вычисляли суставной индекс (0–3 балла), проводили общую оценку боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ 0–100 мм), измеряли длительность утренней скованности в минутах, выявляли количество воспаленных (припухших) и болезненных суставов. Диагноз псориаза устанавливался дерматологом. Для оценки активности заболевания использовали индекс активности DAS 28. Показатели DAS 28 более 5,1 соответствовали высокой активности, менее 3,2 – низкой, от 3,2 до 5,1 – умеренной. Клиническую эффективность лечения оценивали по динамике ACR-критериев (20, 50, 70%), адаптированных для ПА [11]. Кроме клинической оценки суставного синдрома использовали весь комплекс лабораторных исследований как для активного выявления противопоказаний, так и для контроля возможных побочных эффектов. В этот комплекс были включены: общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов, определение уровня С-реактивного белка (СРБ) иммунотурбометрическим методом реактивами фирмы «Rosh» (Швейцария), содержания общего белка и белковых фракций, уровня мочевины, креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ; общий анализ мочи. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G устанавливалась методом радиальной иммунодиффузии. Количество циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови выявляли методом преципитации в растворе полиэтиленгликоля по Haskown в

модификации Ю. А. Григорович и А. Н. Алферовой.

Концентрацию стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче определяли с помощью реактива Грисса [1, 2]. За 48 часов до исследования больным назначалась диета с исключением продуктов, содержащих большое количество нитратов (колбасы, консервов, свежих овощей и фруктов). Клинико-лабораторное обследование проводили до лечения, в конце стационарного этапа терапии и через 3, 6, 12 месяцев. Выраженность клинического эффекта оценивали по динамике ACR-критериев (20, 50, 70%) [11].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 5.0». По каждому признаку определяли среднюю величину ($\bar{X}$) и среднее квадратичное отклонение (σ). Изучение динамики исследуемых показателей в процессе лечения проводили с помощью критерия Стьюдента. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у больных ПА было достоверно выше, чем у здоровых доноров контрольной группы, и повышалось соответственно увеличению активности заболевания (табл. 1): у больных с III степенью активности ПА было достоверно выше ($p < 0,001$), чем у пациентов со II степенью. Отмечены также достоверно ($p < 0,001$) более высокие показатели стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у больных ПА с экстраартикулярными проявлениями, чем у лиц без экстраартикулярных проявлений. При этом отсутствовала связь между уровнем стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови и мочи и полом ($r = 0,15$; $p > 0,05$), возрастом ($r = 0,18$; $p > 0,05$) и стажем болезни ($r = 0,22$; $p > 0,05$).

Комбинированная терапия ПА проспидином и метотрексатом, по сравнению с монотерапией метотрексатом, продемонстрировала более высокую эффективность, которая была выражена уже на ранних этапах наблюдения (1 месяц). Комбинированная терапия чаще, чем монотерапия, приводила к клиническому улучшению на стационарном этапе (85,7 и 54,8% соответственно) и в ходе поддерживающего лечения (92 и 68,2% соответственно). Причем на стационарном этапе улучшение ACR-показателей более 50% имели 53,6% больных, получавших комбинированную терапию, и лишь 6,5% пациентов, принимавших только метотрексат. К концу 12 месяца ле-

Таблица 1. Содержание стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче (мкг/л) здоровых доноров и больных ПА в зависимости от степени активности заболевания ($\bar{X} \pm \sigma$)

Биологическая жидкость	Контроль (n = 35)	Больные ПА	
		II степень активности (n = 42)	III степень активности (n = 21)
Сыворотка крови	4,2 ± 0,78	14,5 ± 3,9	26,8 ± 5,3
Моча	2,1 ± 0,45	7,3 ± 4,2	15,1 ± 4,9

Примечание. Различия между показателями больных со II и III степенью активности ПА, между показателями больных ПА и лицами контрольной группы достоверны ($p < 0,001$).

Таблица 2. Динамика показателей стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови и мочи у больных ПА под влиянием комбинированной терапии проспидином и метотрексатом и монотерапии метотрексатом ($\bar{X} \pm \sigma$)

Биологическая жидкость		Этапы наблюдения				
		До лечения (n = 30/33)	Через 1 месяц (n = 28/31)	Через 3 месяца (n = 27/30)	Через 6 месяцев (n = 25/29)	Через 12 месяцев (n = 25/22)
Сыворотка крови	При комбинированной терапии	25,7 ± 6,3	20,4 ± 5,5***	16,9 ± 5,1***	13,8 ± 3,2***	12,7 ± 2,3***
	При монотерапии	19,9 ± 5,6	19,5 ± 4,2	14,5 ± 3,1***	15,8 ± 3,7**	18,0 ± 3,3
Моча	При комбинированной терапии	14,3 ± 3,4	10,7 ± 2,7***	10,7 ± 2,1***	10,6 ± 2,2***	7,7 ± 2,5***
	При монотерапии	11,9 ± 3,3	11,8 ± 2,3	7,5 ± 2,0***	9,4 ± 2,5**	10,3 ± 3,2

Примечание. Достоверность по отношению к показателям до лечения: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

чения клиническая эффективность более 50% наблюдалась у 44% больных, получавших комбинированную терапию, и у 27,3% пациентов, принимавших только метотрексат. Значительное улучшение (более 70%) на стационарном этапе на фоне комбинированной терапии было отмечено у 28,6% больных, у 28% – к концу 12-го месяца лечения. Монотерапия метотрексатом приводила к значительному улучшению (более 70%) лишь на 3-м месяце лечения у 16,7% пациентов, к концу 12-го месяца оно сохранялось у 13,6%. У пациентов обеих групп зарегистрировано снижение СОЭ, уровня С-реактивного белка и циркулирующих иммунных комплексов. На фоне комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией метотрексатом, достоверное снижение ($p < 0,001$) указанных показателей наблюдалось уже на стационарном этапе лечения и сохранялось в процессе поддерживающей терапии.

Комбинированная терапия, по сравнению с монотерапией, приводила к достоверному снижению уровня иммуноглобулинов А и G к концу 3-го месяца лечения и иммуноглобулина М – к концу 12-го месяца ($p < 0,01$). Достоверного изменения уровня иммуноглобулинов на фоне монотерапии метотрексатом не выявлено.

При изучении динамики уровня стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче в процессе базисной терапии было установлено его снижение (табл. 2).

На фоне комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией, наблюдалось достоверное снижение показателей уже к концу 1-го месяца лечения. В дальнейшем комбинированная терапия оказывала более стабильное влияние на уровень метаболитов оксида азота сыворотки крови и мочи на всех этапах наблюдения, что соответ-

ствовало полученным клиническим результатам. На фоне монотерапии метотрексатом отмечалось повышение уровня стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови и мочи только к 6–12-му месяцу лечения.

Полученные данные об изменении уровня стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у больных активным ПА в основном соответствуют данным литературы: повышение уровня метаболитов оксида азота в биологических жидкостях в активную фазу болезни отмечено при ревматоидном артрите [3, 5] и системной красной волчанке [4, 8]. Причем уровень стабильных метаболитов оксида азота у данных пациентов был существенно выше в активной фазе болезни, чем в фазе ремиссии и у здоровых лиц. Особый интерес вызывает динамика уровня стабильных метаболитов оксида азота, которая наблюдалась на фоне проводимой терапии. Снижение клинической активности заболевания сопровождалось уменьшением количества стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови и моче у больных ПА. Раннее снижение уровня стабильных метаболитов оксида азота отмечено на фоне применения глюкокортикостероидов, некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов и циклоспорина А [3, 4, 7–9, 12]. Это объясняется торможением активности циклооксигеназы-2

и транскрипции ядерного фактора NFκB – основного стимулятора индуцибельной оксидантной синтетазы [7, 9, 12]. Снижение уровня стабильных метаболитов оксида азота на фоне комбинированной терапии проспидином и метотрексатом также можно объяснить их иммунодепрессивным и противовоспалительным эффектом [6, 10].

ВЫВОДЫ

Установлено повышение концентрации стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови и мочи у больных псориатическим артритом.

Уровень стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови и мочи у больных псориатическим артритом зависит от степени активности заболевания.

Комбинированная терапия проспидином и метотрексатом и монотерапия метотрексатом оказывают нормализующее влияние на показатели стабильных метаболитов оксида азота сыворотки крови и мочи у больных псориатическим артритом.

Определение стабильных метаболитов оксида азота у лиц с псориатическим артритом может служить дополнительным критерием оценки активности процесса и эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ванин А. Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 867–869.
2. Ванин А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 3–5.
3. Изменение метаболизма оксида азота при ревматических заболеваниях / Т. В. Звягина [и др.] // Украинский ревматологический журн. – 2002. – № 3 (9). – С. 10–15.
4. Количество метаболитов оксида азота в крови и моче при красной волчанке / Т. В. Звягина [и др.] // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2003. – № 6. – С. 16–18.
5. Малкоч А. В., Майданник В. Г., Кубанова Э. Г. Физиологическая роль оксида азота в организме // Нефрология и диализ. – 2000. – № 1–2. – С. 69–75.
6. Насонов Е. Л. 50 лет применения метотрексата в ревматологии // РМЖ. – 2000. – Т. 8, № 9. – С. 372–376.
7. Невзорова В. А., Просекова Е. В., Гельцер Б. И. Динамика биохимических маркеров воспаления в оценке эффективности базисной фармакотерапии при бронхиальной астме // Терапевт. арх. – 2001. – № 3. – С. 24–27.
8. Нитрооксидкорректирующее действие глюкокортикоидов при их клиническом применении / М. А. Захарова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2000. – № 4. – С. 31.
9. Новые аспекты применения циклоспорина А в ревматологии: лечение системной красной волчанки / Е. Л. Насонов [и др.] // Терапевт. арх. – 2000. – № 5. – С. 67–71.
10. Проспидин в терапии ревматоидного артрита / Е. В. Бененсон [и др.] // Ревматология. – 1990. – № 3. – С. 44–48.
11. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial / P. J. Mease [et al.] // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 385–390.
12. Induction of COX-2 expression by nitric oxide in rheumatoid synovial cells / S. Honda [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2000. – Vol. 268 (3). – P. 928–931.
13. Nitric oxide mediates cytokine dependent susceptibility to oxidant injury in articular chondrocytes / S. B. Abramson [et al.] // J. Invest. Med. – 1995. – Vol. 43. – P. 246–247.
14. Suppression of arthritis by an inhibitor of Nitric oxide synthase / N. McCartney-Francis [et al.] // J. Exp. Med. – 1993. – Vol. 178. – P. 749–754.

Поступила 14.05.2010 г.