

4. Микроеккологические нарушения у детей и современные возможности повышения эффективности их коррекции / В. В. Бережной, С. А. Крамарев, В. Ю. Мартынюк [и др.] // Здоровье женщины. — 2002. — № 4. — С. 79-92.

5. Самсыгина Г. А. Особенности становления кишечника и кишечный дисбактериоз / Г. А. Самсыгина // Лечащий врач. — 2003. — № 5. — С. 52-57.

6. Крамарев С. А. Эффективность мультипробиотика «Симбитер» и кисломолочного продукта «Симбивит» при кишечных инфекциях у детей / С. А. Крамарев, Д. С. Янковский, Г. С. Дымент // Здоровье женщины. — 2003. — № 3. — С. 129-132.

7. Янковский Д. С. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов человека / Д. С. Янковский // Здоровье женщины. — 2003. — № 4. — С. 145-155.

8. Янковский Д. С. Бифидобактерии и лактобациллы как оптимальная основа современных пробиотиков / Д. С. Янковский, Г. С. Дымент // Современная педиатрия. — 2006. — № 3. — С. 184-192.

9. Янковский Д. С. Современные аспекты проблемы микроеккологии и дисбиозов / Д. С. Янковский, Г. С. Дымент // Здоровье женщины. — 2005. — № 4. — С. 209-217.

УДК 616.72.-002.-77:616.329.]-008.9:546.172.6

А. А. Заздравнов

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, УСКЛАДНЕНИЙ УРАЖЕННЯМ СТРАВОХОДУ

Харківський національний медичний університет

Ревматоїдний артрит (РА) — хронічне системне захворювання сполучної тканини з ураженням суглобів у вигляді симетричного ерозивно-деструктивного поліартриту та різноманітними вісцеральними проявами, розвиток яких досить часто визначає тяжкість і несприятливий прогноз захворювання.

У комплексі вісцеральних позасуглобових ускладнень РА одне із чільних місць належить ураженню травного тракту. Його патологія може бути як безпосереднім результатом захворювання, так і наслідком агресивної терапії, що застосовується при його лікуванні. Переважна більшість досліджень у даному напрямку присвячена патології гастродуоденальної зони, значно менша увага приділяється ураженню кишечника. Про зміни стравоходу у хворих на РА існують лише поодинокі повідомлення.

Системність і політопічність вісцеральних уражень при РА передбачає наявність універсальних механізмів реалізації патологічного процесу за участі мультифункціональних полі-

потентних медіаторів. Сьогодні виявлено значну кількість подібних речовин — фактор некрозу пухлини-альфа, інтерлейкіни 1, 6, 8, 11 тощо. До таких медіаторів належить й оксид азоту (NO), який бере участь майже в усіх функціях організму [4]. Він регулює тонус судин і гладких м'язів внутрішніх органів, больову рецепцію та систему імунітету; йому притаманна антитромбоцитарна й антиагрегантна дія [7]. Це унікальний медіатор міжклітинної взаємодії, що бере участь у підтримці гомеостатичних параметрів цілісного організму [1].

Для РА характерним є розбалансування системи NO, яке супроводжується збільшенням вмісту нітрат-аніона й активності NO-синтази в крові [5]. Деякі дослідники вказують на значне підвищення вмісту нітратів і нітритів (продуктів метаболізму NO) у сироватці крові хворих на РА порівняно з пацієнтами із остеоартрозом [9].

Відомо, що NO — один із найважливіших медіаторів системи травлення. Його роль в регуляції моторики травного трак-

ту пов'язана з наявністю NO-синтази у нейронах, що іннервують органи системи травлення. Стимуляція нейронів супроводжується збільшенням синтезу NO, який проникає у м'язовий шар і активує продукцію цГМФ, що призводить до розслаблення стравоходу, шлунка та кишечника [6].

Розробка питань регуляції моторики стравоходу — надзвичайно актуальна проблема гастроентерології в умовах «тихої епідемії» гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). І тут NO відіграє досить важливу роль. Поперечно-смугасті м'язи верхньої частини стравоходу іннервуються холінергічними, а гладкі м'язи його нижньої частини (власне ділянка нижнього стравохідного сфінктера) — нітргергічними нейронами [7]. У разі дефіциту NO виникає патологічний спазм стравоходу [12].

Мета роботи: дослідити зміни метаболізму NO у хворих на РА із супровідним ураженням стравоходу і виявити залежність між рівнем метаболітів NO у сироватці крові й сечі та харак-



тером ураження слизової оболонки стравоходу.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 62 хворих на РА (49 жінок і 13 чоловіків) із супровідним ураженням стравоходу з тривалістю РА від 4 до 15 років (у середньому — $(10,0 \pm 2,3)$ року). На фоні базисної терапії (48 пацієнтів — метотрексат, 14 — інші базисні препарати) усі хворі приймали нестероїдні протизапальні препарати: диклофенак, моваліс, німесулід, целекоксиб. Отримані результати порівнювали з аналогічними у 29 пацієнтів із РА без ознак ураження стравоходу. Обидві групи були репрезентативні між собою за основними ознаками (стать, вік, тривалість РА, характер терапії тощо).

Діагноз ГЕРХ встановлювали на основі критеріїв Монреальського консенсусу (2006) — проводили анкетування пацієнтів із подальшим проведенням ендоскопічного дослідження (ендоскоп "Olympus").

Для вивчення метаболізму оксиду азоту в усіх обстежених хворих методом спектрофотометрії вивчали концентрацію нітритів (стабільний метаболіт NO) у сироватці крові та в сечі за допомогою реактиву Гріса з попереднім осадженням білків [10], використовуючи як стандарт нітрит натрію. У обстежених осіб метаболізм NO вивчали шляхом паралельного дослідження вмісту нітритів у сироватці крові та їх добової екскреції з сечею. Це зумовлено тим фактом, що через дифузію нітритів із судинного русла в тканини показники концентрації цих аніонів у крові не завжди точно відбивають їхню присутність в організмі [3]. Нітрити виводяться з організму переважно з сечею (95 %) [11]. Таким чином, величина ниркової екскреції нітритів є показником загальної кількості NO, синтезованого в організмі [2].

Результати аналізів порівнювалися з аналогічними показ-

никами, отриманими при обстеженні 20 практично здорових осіб аналогічного віку та статі (контрольна група). Вірогідність розбіжностей оцінювалася за t-критерієм Стюдента. У дослідження не включалися пацієнти, які мали тяжку супровідну патологію внутрішніх органів із функціональною недостатністю, захворювання нирок і патологію стравоходу, що виникла до встановлення діагнозу РА.

Результати дослідження та їх обговорення

При дослідженні вмісту метаболітів NO в обох групах обстежених хворих на РА відзначалося вірогідне підвищення вмісту нітритів у сироватці крові й об'єму добової екскреції нітритів із сечею порівняно з аналогічними показниками практично здорових осіб (табл. 1).

Попри те, що вміст нітритів у пацієнтів основної групи перевищував такий у групі порів-

няння, ці відмінності не були вірогідними ($P > 0,05$).

На другому етапі дослідження було оцінено результати ендоскопічного обстеження хворих на РА з супровідним ураженням стравоходу. Візуалізація слизової оболонки стравоходу дала змогу розподілити пацієнтів на дві підгрупи. До підгрупи А увійшло 42 пацієнти з ендоскопічно негативною ГЕРХ, у яких при ендоскопії не було виявлено змін слизової оболонки стравоходу. Підгрупа Б — 20 хворих з ендоскопічно позитивним ураженням стравоходу, серед них 15 осіб — із запальною гіперемією слизової оболонки стравоходу, 5 — з ерозивними ушкодженнями. Результати дослідження вмісту нітритів у групах хворих на РА подано в табл. 2.

Отже, виявлена на першому етапі дослідження тенденція до збільшення вмісту нітритів у сироватці крові у пацієнтів із

Таблиця 1

Вміст нітритів у сироватці крові та сечі обстежених осіб, $M \pm m$

Досліджувані показники	Контрольна група, n=20	Хворі на РА, n=29	Хворі на РА та ГЕРХ, n=62
Нітрити сироватки крові, мкмоль/л	$5,30 \pm 0,26$	$7,90 \pm 0,45^*$	$8,90 \pm 0,55^*$
Добова екскреція нітритів із сечею, мкмоль	$107,5 \pm 11,1$	$187,9 \pm 17,2^*$	$217,6 \pm 19,4^*$

Примітка. * — відмінності вірогідні порівняно з аналогічними показниками контрольної групи ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Вміст нітритів у сироватці крові та сечі хворих на ревматоїдний артрит з урахуванням стану слизової оболонки стравоходу, $M \pm m$

Досліджувані показники	Хворі на ревматоїдний артрит		
	Без ураження стравоходу, n=29	З ендоскопічно негативною ГЕРХ, n=42	З ендоскопічно позитивною ГЕРХ, n=20
Нітрити сироватки крові, мкмоль/л	$7,90 \pm 0,45$	$8,30 \pm 0,39$	$10,20 \pm 0,58^*$
Добова екскреція нітритів з сечею, мкмоль	$187,9 \pm 17,2$	$205,5 \pm 16,7$	$243,0 \pm 20,8^*$

Примітка. * — відмінності вірогідні порівняно з аналогічними показниками хворих на РА без ураження стравоходу ($P < 0,05$).



РА та супровідним ураженням стравоходу порівняно з хворими на неускладнений РА була підтверджена в подальшому. Так, на другому етапі дослідження виявлено вірогідні відмінності між вмістом нітритів у хворих на РА із супровідною ендоскопічно позитивною ГЕРХ порівняно з хворими на РА. Дані результати були підкріплені вірогідно більш високою добовою екскрецією нітритів з сечею у пацієнтів із візуальними змінами слизової оболонки стравоходу. Вірогідних змін у вмісті нітритів у сироватці крові та в їх екскреції з сечею, залежних від характеру терапії, виявлено не було.

Таким чином, патологічні зміни з боку стравоходу у хворих на РА супроводжуються дисметаболічними розладами в системі оксиду азоту. Гіперпродукція NO, наявна при РА, сприяє нагромадженню даного медіатора в організмі. З одного боку, NO безпосередньо знижує тонус нижнього стравохідного сфінктера, що є підґрунтям до виникнення (прогресування) гастроєзофагеального рефлюксу. Водночас спостерігається стійке розслаблення м'язового апарату стравоходу під впливом надлишку NO, що також може негативно впливати і на фізіологічну пропульсивну езофагеальну перистальтику. З другого боку, збільшення концентрації NO призводить до продукування надзвичайно потужних прооксидантів — пероксинітрит-аніона та пероксинітритної кислоти, які викликають утворення агресивного гідроксил-радикала. Необмежене продукування токсичних кисневих і азотних вільних радикалів призводить до оксидантного вибуху — пероксидації ліпідів клітинних мембран, що проявляється збільшенням судинної проникності та розвитком запального набряку [7; 8]. Отже, при РА відбувається формування патологічного процесу, при якому NO-зумовлені порушення езофагеальної моторики

поглиблюються цитотоксичним впливом NO на молекулярно-клітинному рівні. Виявлення надлишкового вмісту кінцевих метаболітів NO у сироватці крові (показник на певний момент часу) підтверджено підвищеною добовою екскрецією нітритів з сечею (інтегрований показник за певний інтервал часу), що свідчить про стабільність і тривалість метаболічних розладів у хворих на РА із супровідною ГЕРХ.

Висновки

У хворих на ревматоїдний артрит виявлені відмінності у рівні нітритів (метаболітів NO в організмі) у сироватці крові та сечі, які досягають свого максимуму в пацієнтів з ендоскопічно позитивною ГЕРХ на фоні РА. Такі зміни свідчать про наявність метаболічного дисбалансу між утворенням та утилізацією NO при РА, що призводить до дисфункції нижнього стравохідного сфінктера як мішені медіаторної дії NO та до ушкоджень слизової оболонки стравоходу як зони впливу цитотоксичної дії NO.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ванин А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванин // Вестник Российской АМН. — 2000. — № 4. — С. 3-5.
2. Виноградов Н. А. Изменение синтеза оксида азота, содержания адренокортикотропного гормона и кортизола в крови при вирусном гепатите В / Н. А. Виноградов // Клиническая медицина. — 2001. — Т. 79, № 11. — С. 47-51.
3. Оксид азоту як чинник, що визначає фізико-хімічний стан крові у хворих на системну склеродермію / М. В. Єрмолаєва, Т. Б. Бевзенко, Т. В. Звягіна, О. В. Синяченко // Український терапевтичний журнал. — 2006. — № 1. — С. 24-27.
4. Монооксид азота в механизмах устойчивости сердечно-сосудистых функций при эмоциональном стрессе / С. И. Каштанов, М. А. Звягинцева, И. Л. Кошарская [и др.] // Вестник Российской АМН. — 2000. — № 4. — С. 21-25.
5. Коваленко В. Н. Ультраструктура тромбоцитов и дисфункция NO-системы у больных ревматоидным артритом / В. Н. Коваленко, А. С. Гав-

рик, Н. М. Гулая // Український медичний часопис. — 2001. — № 3. — С. 129-132.

6. Малышев И. Ю. Введение в биохимию оксида азота: роль оксида азота в регуляции основных систем организма / И. Ю. Малышев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1997. — Т. 7, № 1. — С. 23-26.

7. Синяченко О. В. Оксид азота в терапевтической практике / О. В. Синяченко, Т. В. Звягина. — Донецк : ООО «Юго-Восток, ЛТД», 2001. — 258 с.

8. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelium injury from nitric oxide and superoxide / J. S. Beckmann, T. W. Beckmann, J. Chen [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1990. — Vol. 87. — P. 1620-1624.

9. Serum nitrate and nitrite levels in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and osteoarthritis / Y. Ersoy, E. Ozerol, O. Baysal [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — Vol. 61. — P. 76-78.

10. Analysis of nitrate, nitrite and [¹⁵N]Nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, J. Glogowski [et al.] // Analyt. Biochem. — 1982. — Vol. 126. — P. 131-138.

11. Kelm M. Nitric oxide metabolism and breakdown / M. Kelm // Biochim. Biophys. Acta. — 1999. — Vol. 1411. — P. 283-279.

12. Konturek S. Role of nitric oxide in the digestive systems / S. Konturek, P. Konturek // Digestion. — 1995. — Vol. 56. — P. 1-13.

