

МОРФОЛОГІЯ ТА ФІЗІОЛОГІЯ ЛЮДИНИ І ТВАРИН

УДК 616.72-002.77-085-07

В. С. ПЕХЕНЬКО

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, кафедра загальної практики (сімейної медицини)

бульвар Тараса Шевченка 13/7, м. Київ, 02002

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ АЗОТУ У ХВОРИХ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ, ПОЄДНАНИМ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЙОГО ЗМІНИ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ ТЕРАПІЇ

В роботі було вивчено вплив трьох різних методів лікування хворих з ревматоїдним артритом на показники метаболізму азоту. В дослідженні приймали участь 89 хворих (25 чол., 64 жін., у віці від 35 до 65 років) на ревматоїдний артрит. Пацієнти були розподілені на три групи в залежності від виду лікування, та 20 здорових осіб.

Під час дослідження у пацієнтів, що отримували терапію Ремікейдом (друга група) спостерігалось зниження оксиду азоту в системному кровотоці. На фоні фармакотерапії метатрексатом (третья група) досліджуваній показник підвищувався на протязі дослідження. Враховуючи, що рівень сумарних метаболітів оксиду азоту підвищувався пропорційно тяжкості патологічного процесу – цей показник може бути використаний в якості одного з маркерів активності процесу, тяжкості перебігу захворювання та моніторингу лікування.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, артеріальна гіпертензія, оксид азоту

Ревматоїдний артрит (РА) - найпоширеніше аутоімунне захворювання. Незалежно від раси і кліматогеографічних умов поширеність РА в різних країнах світу становить від 0,4 до 1,5% [7, 10]. В Україні поширеність РА становить 340 випадків на 100 тисяч дорослого населення, причому, хвороба вражає, переважно, людей працездатного віку (20-50 років). Жінки хворіють на РА в 3-4 рази частіше, ніж чоловіки [2].

Ризик захворювання вищий у гомозиготних носіїв антигена HLA - DR4 і антигенів HLA - DR, третя гіперваріабельна ділянка бета-ланцюга, який має певну амінокислотну послідовність [11].

Останнім часом спостерігається істотний прогрес у з'ясуванні причин, патогенетичних механізмів, підходів до діагностики та лікування ревматоїдного артриту – хронічного прогресуючого системного захворювання сполучної тканини з ураженням суглобів, переважно дрібних, за типом ерозивно-деструктивного поліартриту і частим системним запальним ураженням внутрішніх органів. Особливість цього захворювання в тім, що, за відсутності ефективного лікування, воно призводить до порушення функції суглобів, їхньої деформації, швидкої інвалідизації і скорочення тривалості життя пацієнтів [3, 4, 5].

Останні два десятиліття ознаменувалися значними досягненнями у вивченні патофізіології та лікуванні РА. Призначення на ранніх етапах захворювання (в перші три

місяці) хворобо-модифікуючих антиревматичних лікарських засобів (ЛЗ) в адекватних дозуваннях дозволяє у багатьох випадках успішно контролювати активність захворювання, запобігати або сповільнювати виникнення ерозивних процесів.

Великим досягненням стало створення та впровадження в клінічну практику лікування РА так званих біологічних агентів - медичних ЛЗ, отриманих методом генної інженерії, мішенями для яких є ключові прозапальні цитокіни, їх рецептори та імункомпетентні клітини. Ці ЛЗ надають можливість використання низьких доз глюкокортикоїдів (ГК) як для контролю активності захворювання, так і сповільнення процесу суглобових уражень [7, 8, 9, 12, 13].

Метою даної роботи є дослідити особливості змін рівня метаболітів оксиду азоту у хворих на РА поєднаний з артеріальною гіпертензією та їх зміни під впливом лікування.

Матеріал і методи досліджень

В дослідження було включено, після підписання інформованої згоди, 89 осіб з ревматоїдним артритом. Клінічні та лабораторно – інструментальні дослідження проводились на кафедрі загальної практики (сімейної медицини) Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця на базі Поліклініки №2 Шевченківського району м. Києва, наукової біохімічної лабораторії Центру термальних пошкоджень та пластичної хірургії м. Києва.

Визначення ступеню та стадії АГ проводили на підставі сучасної класифікації Українського товариства кардіологів та Клінічних рекомендацій з артеріальної гіпертензії Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension (ESH)) та Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology (ESC)) 2013 року.

Для встановлення стадії артеріальної гіпертензії використовували класифікацію за ураженням органів-мішеней (Наказ МОЗ України №247 від 1.08.98р). Діагноз формулювався із зазначенням стадії захворювання та характеру ураження органів-мішеней. У досліджуваних нами хворих переважала II ст. гіпертонічної хвороби і найчастіше у пацієнтів реєструвались: звуження артерій сітківки, гіпертрофія лівого шлуночка, мікроальбумінурія.

Діагноз РА був встановлений на основі діагностичних критеріїв РА (ACR/EULAR, 2010) та критеріїв, що були прийняті Американським коледжем ревматологів ACR (1987 р.).

Пацієнтам проводилась рентгенографія кистей з подальшою оцінкою рентгенологічної стадії РА за Штайнброкером.

Всі хворі були розподілені на 3 групи, на підставі даних обстеження всі хворі були розподілені на 3 групи в залежності від ступеня активності РА та виду лікування ревматоїдного артриту.

До першої групи ввійшли 32 пацієнти з мінімальною активністю РА (при DAS 28 < 3,2), які отримували метатрексат у дозі 7,5 мг на тиждень, а у період загострення ГК в початковій дозі 15-20 мг з поступовим її зниженням на 2,5 мг на тиждень і залишались на підтримуючій дозі 2,5 або 5 мг до кінця дослідження.

Пацієнти 2 і 3 груп мали активність РА 3 ступеня і всі вони отримували ГК з початковою дозою 30-40 мг і поступовим зниженням її на 5 мг на тиждень до підтримуючої 7,5-10 мг.

Другу групу склали 30 пацієнтів, у яких був 3-й ступінь активності РА (при значеннях DAS 28 > 5,1) і в яких проба Манту була негативна, тобто вони не мали протипоказів до призначення інфліксимабу. Ці пацієнти отримували метатрексат у дозі 7,5 мг на тиждень та інфліксимабу дозі 3 мг/кг в/в крапельно через інфузомат на початку лікування, через 2 тижні, потім через 6 тижнів, і через кожні 8 тижнів протягом року.

Третю групу склали 27 пацієнтів, які мали також третій ступінь активності РА (індекс DAS 28 > 5,1), але мали протипокази до призначення інфліксимабу (позитивна проба Манту). Вони отримували метатрексат від 15мг (по 5мг x 3 р) до 22,5 мг (по 7,5 мг x 3 р) на тиждень.

Лікування гіпертонічної хвороби проводилось всім хворим призначенням інгібіторів АПФ та антагоністів кальцію в дозах лізиноприл – 10 мг/добу та амлодипін 5 мг/добу в залежності від тиску та незалежно від групи клінічного дослідження.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб віком від 30 до 65 років, з яких було 12 жінок та 8 чоловіків. Критеріями відбору до контрольної групи були:

- відсутність будь-яких захворювань напередодні та на момент обстеження;
- відсутність шкідливих звичок;

-задовільні матеріально-побутові умови проживання.

Спостереження за хворими тривало протягом 6 місяців. Порівняння результатів проводилось тричі: до початку лікування, через 3 місяці та через 6 місяців від початку лікування.

Результати досліджень та їх обговорення

При визначенні вмісту сумарних метаболітів оксиду азоту на першому етапі спостереження у хворих з мінімальною активністю РА та АГ (перша група досліджених) було встановлено підвищення їх рівню (табл. 1). При цьому встановлено, що ці показники перевищували значення контролю в 1,68 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Вміст сумарних метаболітів NO у хворих першої групи, ($M \pm \sigma$, $n=32$)

Досліджувані показники	Термін дослідження			Контрольна група, $n=20$
	1	2	3	
Сумарні метаболіти NO, мкмоль/л	4,17±0,60*	3,08±0,45	2,67±0,47	2,47±0,34

Примітки: знаком * позначені вірогідні відмінності ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками здорових осіб.

При дослідженні вмісту нітрату натрію на другий термін дослідження встановлено зниження цих показників по відношенню до вихідних значень в 1,35 рази, при цьому отримані результати перевищували значення здорових осіб в 1,24 рази.

При третьому дослідженні, яке було проведено через 6 місяців від начала лікування, було встановлено подальше зниження вмісту нітрату натрію по відношенню до вихідних значень в 1,56 рази ($p < 0,05$). В цьому разі сумарне значення метаболітів оксиду азоту наближались до значень здорових осіб.

У пацієнтів другої групи – хворі на РА з максимальною активністю запального процесу, що перебігає на тлі АГ, в перші строки дослідження встановлено підвищення вмісту нітрату натрію в сироватці крові відносно значень здорових осіб в 2,29 рази ($p < 0,05$) – табл. 2

Таблиця 2

Вміст сумарних метаболітів NO у хворих третьої групи, ($M \pm \sigma$, $n=30$)

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Термін дослідження			Показники здорових осіб, $n=20$
		1	2	3	
Сумарні метаболіти NO, мкмоль/л		5,67±0,43*	4,45±0,34*	3,57±0,42*	2,47±0,34

Примітки: знаком * позначені вірогідні відмінності ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками здорових осіб.

В другому терміні дослідження у пацієнтів означеної групи виявлена тенденція до зниження вмісту нітрату натрію відносно вихідних значень в 1,27 рази ($p < 0,05$), однак цей показник перевищував значення здорових осіб в 1,8 рази ($p < 0,05$).

В подальшому тенденція до зниження досліджуваних показників відносно вихідних даних зберігалась, але значень здорових осіб вони не досягали.

У хворих третьої групи з позитивною реакцією Манту та максимальною активністю запальної реакції при РА, що перебігає в поєднанні з АГ, встановлено, що в перші строки дослідження показники вмісту сумарних метаболітів NO перевищували значення здорових осіб в 2,32 рази ($p < 0,05$) – таблиця 3.

Вміст сумарних метаболітів NO у хворих другої групи, (M±σ, n=27)

Досліджувані показники	Одиниці виміру	Термін дослідження			Показники здорових осіб, n=20
		1	2	3	
Сумарні метаболіти NO, мкмоль/л		5,72±0,51*	6,22±0,41*	6,63±0,32*	2,47±0,34

Примітки: знаком * позначені вірогідні відмінності (p<0,05) в порівнянні з показниками здорових осіб.

Другий термін спостереження за хворими третьої групи висвітлив підвищення означеного показника на 8,2%. Ця тенденція зберігалась до кінця спостереження та вміст сумарних метаболітів оксиду азоту перевищував показник норми та залишався в 2,68 (p<0,05) рази вище за значення здорових осіб.

Висновки

Отже, для хворих на РА у поєднанні з АГ було характерним підвищення вмісту оксиду азоту та його метаболітів. Рівень сумарних метаболітів оксиду азоту підвищувався пропорційно тяжкості патологічного процесу.

Ремікейд інгібує утворення оксиду азоту в системному кровотоці, що корелювало зі зниженням прозапальних цитокінів (друга група). На фоні фармакотерапії метатрексатом (третья група) досліджуваний показник підвищувався на протязі дослідження. В такому разі, рівень метаболітів оксиду азоту може бути використано в якості одного з маркерів активності процесу, тяжкості перебігу захворювання та моніторингу лікування.

1. *Ерш И. Р.* Гемодинамические и органопротективные эффекты Экватора у больных артериальной гипертензией и сопутствующим ревматоидным артритом / [И. Р.Ерш, А. И.Матвейчик, В. С.Лучко и др.] // Мед. новости. — 2009. — № 1. — С. 68—71. (Yorsh I.R., Hemodynamic and organoprotective effects of Equator in patients with arterial hypertension and concomitant rheumatoid arthritis / [I.R. Ersh, A.I. Matveychik, V.S. Luchko et al.] // Med. news. — 2009. — № 1. — S. 68—71.)
2. *Коваленко В. Н.* Ревматоидный артрит: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / В. Н. Коваленко // Ліки України. — 2005. — № 1. — С. 24—26.
3. *Насонов Е. Л.* Фармакотерапия ревматоидного артрита — современные рекомендации / Е. Л. Насонов // Врач. — 2007. — № 1. — С. 38—42.
4. *Насонов Е. Л.* Применение инфликсимаба (моноклональные антитела к фактору некроза опухоли) в ревматологии: новые данные / Е. Л. Насонов // РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 20. — С. 1123—1127.
5. *Насонов Е. Л.* Современные стандарты фармакотерапии ревматоидного артрита [Насонов Е. Л., Каратеев Д.Е., Чичагова Н.В., Чемерис Н.А.] // Клин. фарм. терапия. — 2005. — № 1. — С. 72—75.
6. *Окороков А. Н.* Диагностика болезней внутренних органов / А. Н. Окороков. — М.: Мед. лит., 2001. — Т. 2. — 576 с.
7. *Пачкунова М. В.* Иммунологический профиль больных ревматоидным артритом / М. В. Пачкунова // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 1. — С. 148—157. (Pachkunova M.V., The immunological profile of patients with rheumatoid arthritis / Fundamental research. — 2011. — № 1. — S. 148—157.)
8. *Ребров Б. О.* До питання про ранній розвиток атеросклеротичного ураження судин у хворих на ревматоїдний артрит / [Б.О. Ребров та ін.] // Укр. ревматол. журн. — 2009. — № 3. — С. 17—21. (Rebrov B.O., On the early development of atherosclerotic vascular lesions in patients with rheumatoid arthritis / [B.O. Rebrov et al.] // Ukr. revmatol. Zh. — 2009. — № 3. — P. 17—21.)
9. *Шуба Н. М.* Механизмы развития кардиоваскулярных поражений при ревматических болезнях и пути их коррекции / Н. М. Шуба // Здоров'я України. — 2010. — № 1 (березень). — С. 72—73. (Shuba N.M. Mechanisms of cardiovascular disorders in rheumatic diseases and ways of their correction // Health of Ukraine. — 2010. — № 1 (March). — P. 72—73.)
10. *Gabriel S. E.* The epidemiology of rheumatoid arthritis / S. E. Gabriel // Rheum. Dis. Clin. North Amer. — 2001. — Vol. 27. — P. 269—281.
11. *Schmidt S.* Genomic variation and autoimmune disease / S. Schmidt, F. Barcellos // Immunogenetics of Autoimmune Diseases. — 2003. — № 2. — P. 13—27.

12. *Solomon D. H.* Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. / Solomon D.H., Curhan G.C., Rimm E.B. et al. // *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 3444—3449.
13. *Turesson C.* Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. / C. Turesson, A. Jarenros, and L. Jacobsson // *Annals of the Rheumatic Diseases*, Vol. 63, N. 8, pp. 952—955, 2004.

В. С. Пехенько

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, кафедра общей практики (семейной медицины), Киев

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА АЗОТА У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, СОВМЕЩЕННЫМ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЕЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДАХ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ.

В работе было изучено влияние трех различных методов лечения больных с ревматоидным артритом на показатели метаболизма азота. В исследовании принимали участие 89 больных (25 чел., 64 жен., в возрасте от 35 до 65 лет) с ревматоидным артритом. Пациенты были разделены на три группы в зависимости от вида лечения, и 20 здоровых лиц.

Во время исследования у пациентов, получавших терапию Ремикейдом (вторая группа) наблюдалось снижение уровня оксида азота в системном кровотоке. На фоне фармакотерапии метатрексатом (третья группа) исследуемый показатель повышался на протяжении исследования. Учитывая, что уровень суммарных метаболитов оксида азота повышался пропорционально тяжести патологического процесса - этот показатель может быть использован в качестве одного из маркеров активности процесса, тяжести течения заболевания и мониторинга лечения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, оксид азота

V. S. Pekhenko

National Medical University named after O.O.Bogomolets, Department of General practice (family medicine), Kyiv, Ukraine

FEATURES NITROGEN METABOLISM IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS, COMBINED WITH HYPERTENSION AND ITS CHANGES IN DIFFERENT TYPES OF MEDICATION.

The the goal of our research was to explore the particularities of metabolites of nitric oxide in patients with RA combined with hypertension and their changes under the influence of treatment.

89 patients with RA and hypertension (25 male, 64 female, aged 35 to 65 years), were included in research, after obtaining informed consent. All patients, (depending on the degree of RA activity), were stratified into three groups, which were accordingly prescribed different therapeutic complexes :

The first group included 32 patients (8 male, 24 female, aged 36 to 65 years) with a minimum RA activity level (as DAS 28 <3.2) who received methotrexate at a dose of 7.5 mg a week, an exacerbation glucocorticoids were administrated in initial dose of 15,0-20,0 mg with gradual reduction of 2.5 mg per week and remained at a maintenance dose of 2.5 or 5.0 mg till the end of the study;

Second group consisted of 30 patients (10 male, 20 female, aged 36 to 65 years) with a third-level active RA (index DAS 28 > 5.1), which had negative Mantoux test reaction, (i.e. they had no contraindications to use "Remicade") and who had received methotrexate at a dose of 7.5 mg a week and " Remicade " at a dose of 3 mg/kg in/drip through infusomat at the beginning of treatment, then in two 2 weeks, again in 6 weeks, and then once in 8 weeks for 6 months;

Third group was composed of 27 patients in total (7 male, 20 female, aged 35 to 64 years) who had a third-level active RA (index DAS 28 > 5.1), but had contraindications to use " Remicade " (due to positive Mantoux test) and therefore they received methotrexate from 15.0 mg (by 5.0 mg x 3) to 22.5 mg (7.5 mg x 3) a week.

Because patients from 2-nd and 3-rd group had a third-level active RA, all of them also received an initial dose of glucocorticoids of 30,0-40,0 mg with further gradual reduction by 5.0 mg per week before the maintenance dose of 7,5-10, 0 mg was reached.

Clinical effectiveness and safety evaluation of a therapy based on fixed combination of amlodipine and lisinopril (drug "Equator", ОАО "Gideon Richter" Hungary) had demonstrated its high efficiency in the treatment of RA patients with hypertension [1].

Thus, for patients with rheumatoid arthritis in combination with hypertension was characterized by increased content of nitric oxide and its metabolites. The level of total nitric oxide metabolites increased in proportion to the severity of the pathological process.

Remicade inhibits the formation of nitric oxide in the systemic circulation, which correlated with a decrease in inflammatory cytokines (second group). Against the background of pharmacotherapy methotrexate (third group) studied parameters increased during the study. In this case, the level of nitric oxide metabolites may be used as markers of a process activity, the severity of the disease and monitoring treatment.

Key words: rheumatoid arthritis, hypertension, phagocytic cells, nitrogen oxides

Рекомендує до друку

К. С. Волков

Надійшла 06.05.2016

УДК [612.8+613.8]

Т. О. ТРЕТЯК, О. В. СЕВЕРИНОВСЬКА

Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара
пр-т. Гагаріна, 72, Дніпропетровськ, 49010

ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИЙ ПРОФІЛЬ СТУДЕНТІВ ПЕРШОГО КУРСУ У ПРОЦЕСІ АДАПТАЦІЇ ДО ОСВІТНЬОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

У контексті завдань навчання у ЗВО адаптація першокурсників вбачається у здатності сприйняти вимоги і норми організації освітнього процесу, а також здатності розвиватися в новому для себе середовищі, реалізовувати свої здібності та потреби, не вступаючи з цим середовищем в суперечності. Від того, як довго відбувається процес адаптації, залежать негайні і перспективні успіхи студентів. Встановлено, що для студентів-першокурсників характерний помірний та високий рівень тривожності (найбільше виражений у екстра- та інтровертів і найменше – у амбівертів) та низька стресостійкість (особливо, у інтровертів), що заважає успішному оволодінню знаннями. Серед студенток домінують амбіверти з слабо вираженим або відсутнім астеничним станом, які характеризуються широким діапазоном пристосувальних можливостей. Більшість з них має сильний тип нервової системи, що відповідає сангвінічно-холеричному темпераменту і обумовлює високу працездатність та витривалість при навчанні. У 70% студентів-першокурсників встановлено високий рівень наочно-образного та предметно-дійового типу мислення, а у 88% студентів середній та високий рівень вербально-логічного типу мислення, яке здійснюється за допомогою логічних операцій. 85% досліджених студентів мають практичний тип мислення (практики), 15% – володіють абстрактним мисленням (логіка), у 65% студентів достатньо розвинута інтуїція (інтуїтивісти), 35% – сенсорики. Встановлені достовірні негативні кореляційні зв'язки між інтроверсією та предметно-дійовим типом мислення і позитивні – між інтроверсією та інтуїтивним мисленням. Менш тривожні студенти-біологи мають позитивну кореляцію між інтроверсією та абстрактно-символічним типом мислення. У екстравертів з помірним рівнем тривоги відмічені вірогідні кореляції між екстраверсією та наочно-образним, словесно-логічним, абстрактно-символічним і креативним типами мислення. У амбівертів з помірною тривожністю існує достовірні