

**С.В. Шевчук**Український державний НДІ  
реабілітації інвалідів

# ЕФЕКТИВНІСТЬ МІСЦЕВОГО ЗАСТОСУВАННЯ МЕТИЛЕНОВОГО СИНЬОГО ТА УНІТІОЛУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ ІЗ СИНОВІТОМ КОЛІННОГО СУГЛОБА

**Ключові слова:**ревматоїдний артрит,  
лікування, метиленовий синій,  
унітіол, синовіальна рідина,  
оксид азоту,  
глікозаміноглікани.**Резюме.** Оцінена ефективність місцевого застосування метиленового синього та унітіолу у хворих на ревматоїдний артрит із синовітом колінного суглоба, визначено їх вплив на біохімічні показники синовіальної рідини, включаючи метаболіти оксиду азоту. Встановлено, що місцеве застосування зазначених препаратів поліпшує функціональний стан суглобів та підвищує ефективність протизапальної та базисної терапії у хворих на ревматоїдний артрит з олігоартритами.**ВСТУП**

Фармакотерапія ревматоїдного артрити (РА) залишається складною проблемою ревматології, а існуючий арсенал лікарських препаратів не забезпечує належного рівня протизапальної та імуносупресорної дії, тому РА нерідко супроводжується розвитком небезпечних побічних ефектів (Ганжа І.М., Коваленко В.М. та співавт., 1996). Вивчення нових ланок патогенезу аутоімунного запалення, зокрема ролі оксиду азоту та радикалів кисню в ураженні тканин суглоба (Hukkanen M.V.J. et al., 1998), відкриває нові шляхи для оптимізації лікування через цілеспрямований вплив на процеси, що відбуваються за участю цих чинників.

За даними літератури (Hukkanen M.V.J. et al., 1998), метиленовий синій гальмує опосередковану оксидом азоту активацію гуанілатциклази і таким чином може впливати на судинні та хондродистрофічні ефекти цієї сигнальної молекули. Окрім того, донори сульфогідрильних груп, зокрема унітіол, здатні також інгібувати продукцію оксиду азоту та активність матриксних металопротеїназ (Соловьев Н.И., 1998). Саме ці властивості метиленового синього та унітіолу роблять їх перспективними для місцевого лікування олігоартритів.

Мета дослідження — оцінити ефективність місцевого застосування метиленового синього та унітіолу у хворих на РА з синовітом колінного суглоба.

**ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Обстежені 82 хворих на РА віком 45,8±1,5 року з синовітом колінного суглоба, які отримували базисну терапію метотрексатом у дозі 7,5–10 мг на тиждень та протизапальну терапію диклофенаком в дозі 150 мг на добу. Хворих розділили на 3 групи.

До 1-ї групи ввійшли 25 пацієнтів, які отримували біофрез 1% розчину метиленового синього; 27 хворих 2-ї групи — біофрез 5% розчину унітіолу на ділянку колінного суглоба. Курс лікування в обох групах становив 10–14 сеансів, тривалість процедури — 10 хв. До контрольної групи ввійшли 30 хворих на РА, які не отримували місцевої терапії. Період контрольованого лікування — 14 днів.

Діагноз РА встановлювали на основі критеріїв Американської Колегії ревматологів ACR (1987) і формулювали відповідно до загальноприйнятих класифікацій (Ганжа І.М., Коваленко В.М. та співавт., 1996). Оцінювали індекс набряку суглобів, больовий індекс, суглобовий індекс, суглобовий рахунок, тривалість ранкової скутості, функціональний тест Lee та індекс Річі. Проводили рентгенографію найбільш уражених суглобів. У частини хворих (15 осіб з контрольної, 12 — з 1-ї та 13 — з 2-ї групи) виконано аналіз синовіальної рідини.

У 58% пацієнтів з РА встановлено II ступінь активності запального процесу, у 26% — I, у 16% — III. Активність запального процесу визначали за клінічними та лабораторними критеріями (швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), рівень С-реактивного білка (СРБ) тощо). У синовіальній рідині визначали вміст загального білка за біуретовим методом (Меньшиков В.В., 1987), загальних глікозаміногліканів (ГАГ) та їх фракцій (I фракція — хондроїтин-6-сульфат, II фракція — хондроїтин-4-сульфат, III фракція — дерматан-, кератан- та гепарансульфат) за реакцією з резохіном (Середа П.И., 1999), церулоплазміну (Колб В.Г., Камышников В.С., 1982), загальних ліпідів за реакцією з фосфорно-ваніліновим реактивом, фосфоліпідів за їх здатністю утворювати гідрофобний комплекс з феротіоціанатом амонію (Пентюк А.А. и соавт., 1987).

Активність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) визначали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972). Вміст нітритів та нітратів у біологічних рідинах визначали за реакцією з реактивом Гріса (Коренман И.И., 1975; Сиггіа С., Ханна Д.Г., 1983).

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Після проведення двотижневої терапії диклофенаком та метотрексатом відзначали поліпшення функціонального стану суглобів у всіх хворих на РА (табл. 1). Однак динаміка більшості клінічних показників активності запального процесу була вірогідною лише у пацієнтів, яким проводили місцеву терапію. Встановлено, що больовий та суглобовий індекси у пацієнтів з РА, які отримували біофорез 1% розчину метиленового синього, зменшились на 28,4 та 23,0%, а у пацієнтів, які отримували біофорез 5% розчину унітіолу — на 25,4 та 22,1% відповідно. Індекс набряку суглобів вірогідно зменшився (на 29,3%) лише в 1-й групі, де був застосований метиленовий синій. Суглобовий рахунок та тривалість ранкової скутості зменшувались недостовірно лише в групах хворих, яким проводили місцеву терапію.

За час контрольованого лікування вірогідно знизився (на 25%) вміст СРБ без суттєвих відмінностей між групами хворих (табл. 2). У хворих на РА недостовірно знизилась ШОЕ, вміст МДА. Кількість метаболітів оксиду азоту в сироватці крові також суттєво не змінювалась.

У хворих на РА з синовітами (I ступінь активності — у 11 пацієнтів, II — у 17, III — у 12) проведено біохімічне дослідження синовіальної рідини.

Відомо, що перебіг аутоімунного процесу при РА супроводжується пригніченням метаболізму хрящового матриксу, що призводить до зменшення загальної кількості глікозаміногліканів у хрящі та синовіальній рідині, головним чином за рахунок вмісту хондроїтин-6- та хондроїтин-4-сульфату зі зниженням відношення хондроїтин-6-/хондроїтин-4-сульфат (Belcher C. et al., 1997).

Нами встановлено, що вміст сульфатованих глікозаміногліканів у синовіальній рідині хворих на РА з синовітом колінного суглоба знижувався з прогресуванням запального процесу (табл. 3). Так, у пацієнтів із III ступенем активності артриту кількість загальних глікозаміногліканів була достовірно меншою (на 25,9%), а вміст I фракції, основним компонентом якої є хондроїтин-6-сульфат, — на 43% по відношенню до хворих із I ступенем активності. Вміст II фракції (хондроїтин-4-сульфату) в синовіальній рідині знижувався на рівні тенденції, а вміст III фракції (кератан-, дерматан- та гепарансульфатів) змінювався недостовірно. Виявлена тенденція до зниження відношення хондроїтин-6-сульфат/хондроїтин-4-сульфат (з 0,97±0,16 у хворих на РА з I ступенем активності до 0,65±0,14 у хворих на РА, з активністю III ступеня).

Подібні закономірності в синовіальній рідині виявлені і щодо інших показників. Так, у хворих із III ступенем активності знизився вміст загальних

Таблиця 1

Динаміка клінічних показників у хворих на РА з синовітом колінного суглоба після двотижневої протизапальної терапії та місцевого лікування, М±m

Показник	Контрольна група, n=30	1-ша група, n=25	2-га група, n=27	
Больовий індекс, бал	До лікування	44,0±5,5	41,9±2,4	44,0±3,0
	Після лікування	36,1±2,8	30,0±2,4*	32,8±3,7*
Суглобовий індекс, бал	До лікування	39,0±6,4	35,6±1,6	40,7±2,4
	Після лікування	31,8±6,2	27,4±2,4*	31,7±3,0*
Індекс набряку, бал	До лікування	17,8±2,9	19,1±2,0	17,0±4,6
	Після лікування	12,8±2,4	13,5±1,8*	12,5±3,5
Суглобовий рахунок, бал	До лікування	11,2±2,0	11,4±2,4	11,0±2,4
	Після лікування	8,7±1,8	8,6±2,1	8,6±2,3
Ранкова скутість, хв	До лікування	74,2±11,6	61,4±4,7	80,8±11,4
	Після лікування	61,3±10,3	42,9±5,5	65,0±9,1
Індекс Річі, бал	До лікування	44,0±3,0	45,1±2,4	44,0±2,5
	Після лікування	39,1±2,8	33,0±2,4*	32,2±3,7*
Тест Lee, бал	До лікування	20,7±2,4	25,3±3,0	24,0±1,6
	Після лікування	16,0±1,7	14,0±2,4*	18,0±1,6*

\* p<0,05 порівняно зі станом до лікування.

Таблиця 2

Динаміка показників біохімічних досліджень у сироватці крові у хворих на РА з синовітом колінного суглоба після двотижневої протизапальної терапії, М±m

Показник	Контрольна група, n=30	1-ша група, n=25	2-га група, n=27	
ШОЕ, мм/год	До лікування	33,2±4,9	25,7±4,7	29,7±4,3
	Після лікування	26,8±3,0	23,1±3,1	23,2±2,7
СРБ, бал	До лікування	1,5±0,03	1,7±0,05	1,7±0,04
	Після лікування	1,2±0,02*	1,3±0,04*	1,2±0,03*
МДА, мкмоль/л	До лікування	7,4±0,44	6,4±0,15	8,2±0,88
	Після лікування	6,5±0,67	5,8±0,28	7,6±0,53
Нітрити, мкг/мл	До лікування	0,084±0,01	0,088±0,02	0,090±0,01
	Після лікування	0,079±0,06	0,092±0,02	0,089±0,09
Нітрати, мкг/мл	До лікування	0,225±0,02	0,230±0,03	0,237±0,02
	Після лікування	0,248±0,09	0,219±0,06	0,226±0,07
Нітрати + нітрити, мкг/мл	До лікування	0,309±0,03	0,318±0,03	0,327±0,03
	Після лікування	0,327±0,07	0,311±0,05	0,315±0,09

\* p<0,05 порівняно зі станом до лікування.

ліпідів (на 75,6%) і фосфоліпідів (на 57,9%) та підвищився рівень МДА (на 30,5%) порівняно з аналогічними показниками у хворих із I ступенем активності запального процесу. Рівень церулоплазміну за даних умов зріс на 59%.

Крім того, у пацієнтів із III ступенем активності РА порівняно з пацієнтами, які мали мінімальну активність захворювання, реєстрували достовірно більш високі рівні метаболітів оксиду азоту (нітратів та нітритів) у синовіальній рідині (≈20%).

Кореляційний аналіз виявив обернену залежність середньої сили між вмістом загальних глікозаміногліканів у синовіальній рідині хворих на РА та больовим і суглобовим індексами, індексом Річі та функціонального тесту Lee (коефіцієнт кореляції  $r = -0,51; -0,56; -0,51; -0,48$  відповідно). Очевидний обернений зв'язок помірної сили між рівнем загальних ГАГ у синовіальній рідині та рівнем СРП, серомукоїду та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові ( $r = -0,43; -0,46; -0,56$  відповід-

но). Рівень хондроїтин-6-сульфату та хондроїтин-4-сульфату в синовіальній рідині підтверджував наявність аналогічних кореляційних зв'язків з клінічними показниками. Вміст загальних ГАГ та їх фракцій у синовіальній рідині вірогідно не корелював з рентгенологічною стадією РА, що відповідає даним літератури (Sharif M. et al., 1996; Ishiguro N. et al., 1999;).

Рівень церулоплазміну в синовіальній рідині слабо корелював з індексом набряку та суглобовим рахунком ( $r = 0,37; 0,33$  відповідно).

Кількість нітратів та нітритів у синовіальній рідині у хворих на РА не корелювала з клінічними показниками активності запального процесу та з рівнем показників біохімічних досліджень сироватки крові, що пояснюється переважно локальним збільшенням продукції оксиду азоту в ураженому суглобі (Novaes G.S., 1997). Інші показники біохімічних досліджень синовіальної рідини не виявляли вірогідних корелятивних зв'язків із клініко-лабораторними маркерами активності ревматоїдного артриту.

Таблиця 3

Показники біохімічних досліджень сироватки крові та синовіальної рідини у хворих на РА з синовітом колінного суглоба залежно від активності запального процесу, М±m

Показник	Хворі на РА, ступінь активності		
	I, n=11	II, n=17	III, n=12
<b>Сироватка</b>			
СРБ, бал	1,3±0,42	1,6±0,31	2,0±0,58
ЦІК, ум. од.	13,7±1,0	14,9±1,3	16,0±1,4
Нітрити, мкг/мл	0,084±0,01	0,088±0,02	0,090±0,01
Нітрати, мкг/мл	0,225±0,02	0,230±0,03	0,237±0,02
Нітрати + нітрити, мкг/мл	0,309±0,03	0,318±0,03	0,327±0,03
<b>Синовіальна рідина</b>			
Загальні ГАГ, ум. од.	70,5±9,8	81,8±12,6	52,2±7,4*
I фракція, ум. од.	25,8±7,2	28,4±3,5	14,7±4,3*
II фракція, ум. од.	30,3±6,0	32,9±4,0	23,0±2,6
III фракція, ум. од.	14,5±3,5	19,6±8,0	12,2±1,4
МДА, мкмоль/л	7,2±0,44	8,2±1,49	9,4±0,40*
Загальний білок, мг/мл	55,6±18,2	45,7±3,3	51,4±2,5
Загальні ліпіди, мкг/мг білка	43,9±4,9	25,5±4,7	10,7±4,5*
Фосфоліпіди, мкг/мг білка	16,4±2,7	13,5±3,6	6,9±0,45*
Церулоплазмін, мг/мл	0,22±0,01	0,26±0,01	0,35±0,04*
Нітрити, мкг/мл	0,321±0,03	0,270±0,01	0,404±0,01*
Нітрати, мкг/мл	0,719±0,04	0,641±0,08	0,835±0,03*
Нітрати + нітрити, мкг/мл	1,03±0,11	0,911±0,06	1,24±0,07*

\*  $p < 0,05$  порівняно з РА I ступеня активності.

Таблиця 4

Динаміка показників біохімічних досліджень синовіальної рідини у хворих на РА за період контрольованого лікування, М±m

Показник		Контрольна група, n=15	1-ша група, n=12	2-га група, n=13
		Загальні ГАГ, ум. од.	До лікування	97,6±12,1
	Після лікування	94,1±12,9	97,0±12,1	91,7±10,3
МДА, мкмоль/л	До лікування	7,7±0,44	6,6±1,7	4,9±0,72
	Після лікування	4,5±0,67*	3,0±0,72*	2,0±0,68*
Загальний білок, мг/мл	До лікування	46,3±4,3	39,1±5,3	46,4±13,5
	Після лікування	17,0±2,7*	17,7±1,8*	22,2±6,0*
Загальні ліпіди, мкг/мг білка	До лікування	16,3±5,6	14,5±5,6	18,5±3,5
	Після лікування	24,7±5,4	38,3±4,5*	42,2±8,7*
Фосфоліпіди, мкг/мг білка	До лікування	7,9±0,52	7,1±1,1	10,9±3,1
	Після лікування	13,7±3,6	16,9±3,7*	14,6±2,9
Церулоплазмін, мг/мл	До лікування	0,28±0,02	0,30±0,04	0,25±0,01
	Після лікування	0,15±0,03*	0,14±0,01*	0,16±0,04*
Нітрити, мкг/мл	До лікування	0,318±0,03	0,309±0,01	0,287±0,01
	Після лікування	0,324±0,10	0,123±0,02*	0,269±0,09
Нітрати, мкг/мл	До лікування	0,723±0,05	0,662±0,04	0,804±0,06
	Після лікування	0,699±0,09	0,581±0,03*	0,726±0,10
Нітрати + нітрити, мкг/мл	До лікування	1,04±0,08	0,971±0,05	1,09±0,07
	Після лікування	1,02±0,14	0,704±0,05*	0,995±0,11

\*  $p < 0,05$  порівняно зі станом до лікування.

За період контрольованого лікування не зазначали суттєвих змін кількості загальних ГАГ та їх фракцій у синовіальній рідині (табл. 4). Під впливом протизапальної терапії майже вдвічі зменшувалася вміст загального білка, МДА, церулоплазміну в синовіальній рідині хворих на РА без суттєвих відмінностей між групами. Вміст загальних ліпідів у синовіальній рідині за цих умов зростає, однак вірогідною їх динаміка була лише у хворих, яким проводили біофорез 1% розчину метиленового синього або 5% розчину унітіолу (в 2,6 та 2,2 рази відповідно), кількість фосфоліпідів вірогідно збільшилась (у 2,4 рази) лише у пацієнтів 1-ї групи, у пацієнтів 2-ї групи виявлена тенденція до її зменшення.

Виявлене достовірне зниження вмісту нітратів (на 12,2%) та нітритів (на 60%) в синовіальній рідині (сумарно на 27,5%) у хворих, яким місцево застосовували 1% розчин метиленового синього. У хворих, яким проводили біофорез 5% розчину унітіолу, їх вміст зменшувалася недостовірно. Ці дані свідчать, що позитивний терапевтичний вплив метиленового синього та унітіолу, може бути зумовлений зменшенням продукції оксиду азоту.

#### ВИСНОВКИ

- Місцеве застосування 1% розчину метиленового синього та 5% розчину унітіолу для біофорезу поліпшує функціональний стан суглобів і підвищує ефективність протизапальної та базисної терапії у хворих на РА з синовітом колінного суглоба.
- Метиленовий синій суттєвіше зменшує вміст метаболітів оксиду азоту в синовіальній рідині, ніж унітіол.
- Зниження вмісту сульфатованих глікозаміногліканів та їх фракцій в синовіальній рідині хворих на РА реєструється лише в разі високої активності запального процесу.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. (1972) Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Медицина, Москва, 220 с.
- Ганджа І.М., Коваленко В.М., Лисенко Г.І., Свінцицький А.С. (1996) Ревматологія. Здоров'я, Київ, 302 с.
- Колб В.Г., Камышников В.С. (1982) Справочник по клинической химии. Беларусь, Минск, 366 с.
- Коренман И.И. (1975) Методы определения органических соединений. Химия, Москва, 360 с.
- Меньшиков В.В. (ред.) (1987) Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник. Медицина, Москва, 368 с.
- Пентюк А.А., Гуцол В.И., Яковлева О.А. (1987) и др. Определение фосфолипидов по образованию гидрофобного комплекса с феротиоцианатом аммония. Лаб. дело, 6: 457–459.
- Середа П.И. (ред.) (1999) Методические рекомендации по экспериментальному исследованию и клиническому изучению противоартрозных (хондромодулирующих) лекарственных средств. Видавництво Української фармацевтичної академії, Київ—Харків, 56 с.
- Сиггя С., Ханна Д.Г. (1983) Количественный органический анализ по функциональным группам. Химия, Москва, 672 с.
- Соловьев Н.И. (1998) Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции. Биоорганическая химия, 24 (4): 245–255.
- Belcher C., Yaqub R., Fawthrop F., Bayliss M., Doherty M. (1997) Synovial fluid chondroitin and keratan sulphate epitopes, glycosaminoglycans, and hyaluronan in arthritic and normal knees. Ann Rheum Dis., 56(5): 299–307.

Hukkanen M.V.J., Polak J.M., Hughes S.P.F. (1998) Nitric oxide in bone and joint disease. University press, Cambridge, United Kingdom, 191 p.

Ishiguro N., Ito T., Miyazaki K., Iwata H. (1999) Matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, and glycosaminoglycans in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 26(1): 34–40.

Novaes G.S., de Mello S.B., Laurindo I.M., Palacios F.A., Cossermelli W. (1997). Intra-articular nitric oxide levels in patients with rheumatoid arthritis : Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo, 52(2): 55–59.

Sharif M., Osborne D.J., Meadows K., Woodhouse S.M., Colvin E.M., Shepstone L., Dieppe P.A. (1996) The relevance of chondroitin and keratan sulphate markers in normal and arthritic synovial fluid. Br. J. Rheumatol., 35(10): 951–7.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТИЛЕНОВОГО СИНЕГО И УНИТИОЛА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С СИНОВИТОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА

С.В. Шевчук

**Резюме.** Оценена эффективность местного применения метиленового синего и унитиола у больных ревматоидным артритом с синовитом коленного сустава, исследовано их влияние на биохимические показатели в синовиальной жидкости, включая метаболиты оксида азота. Установлено, что местное применение указанных препаратов улучшает функциональное состояние суставов и повышает эффективность противовоспалительной и базисной терапии у пациентов с ревматоидным олигоартритом.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, лечение, метиленовый синий, унитиол, синовиальная жидкость, оксид азота, гликозаминогликаны.

### THE INVESTIGATION OF EFFICACY OF LOCAL APPLICATION OF METHYLENE BLUE AND UNITHIOLUM FOR THE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS WITH SYNOVITIS OF THE KNEE

S. V. Shevchuk

**Summary.** The efficiency of local application methylene blue and unithiolum at the patients with rheumatoid arthritis with synovitis of a knee joint is appreciated, their influence on biochemical indexes in the synovial fluid, including metabolites of oxide of nitrogen is investigated. Fixed, that the local application of the above mentioned drugs improves a function condition of joints and raises efficiency anti-inflammatory and basic therapy at the patients with rheumatoid arthritis.

**Key words:** reumathoid arthritis, treatment, methylene blue, unithiolum, synovial fluid, nitric oxide, glycosaminoglycans.

#### Адреса для листування:

Шевчук Сергій Вікторович  
21100, Вінниця, Хмельницьке шосе, 104  
Український державний НДІ реабілітації інвалідів