Государственное образовательное учреждение высшего профессионального об­разования «Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации»

*На правах рукописи*

КОЖЕВНИКОВА Екатерина Андреевна

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОДУКЦИИ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ И РЕВМАТОИДНОМ

АРТРИТЕ

14.00.05 - внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор С. Е. Мясоедова Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор С. Б. Назаров

Иваново - 2003

Стр.

ВВЕДЕНИЕ 5

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНО­СТИКЕ ОСТЕОАРТРОЗА И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, ЗНАЧЕНИЕ ОК­СИДА АЗОТА В РАЗВИТИИ ЭТИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (обзор литерату­ры) 13

1. Патогенетические механизмы развития остеоартроза. 13
2. Патогенетические механизмы развития ревматоидного артри­та 23
3. Клиническое значение оксида азота при воспалительных и деге­неративных заболеваниях суставов 28

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 40

1. Клиническая характеристика больных 40
2. Методы и объем исследования 47
3. Клинические методы исследования ..47
4. Оценка продукции оксида азота и другие специальные лаборатор­ные методики 50
5. Методы исследования микроциркуляции 52
6. Статистические методы 53

Глава 3. ПРОДУКЦИЯ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОСТЕОАРТРО­ЗЕ 55

1. Содержание нитрат - ионов в плазме и эритроцитах и L- аргинина в сыворотке крови у больных первичным остеоартрозом 55
2. Содержание малонового диальдегида как продукта перекисного окисления липидов в эритроцитах и фактора фон Виллебранда у больных остеоартрозом 57
3. Состояние микроциркуляции при остеоартрозе 58
4. Динамика нитрат - ионов в плазме и эритроцитах у больных остео­артрозом на фоне терапии нестероидными противовоспалительны­ми препаратами 60

Глава 4. ПОКАЗАТЕЛИ ПРОДУКЦИИ ОКСИДА АЗОТА ПРИ РЕВМАТОИД­НОМ АРТРИТЕ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ 71

* 1. Содержание нитрат - ионов в плазме и эритроцитах и L - аргиниа в сыворотке крови у больных ревматоидным артритом в дебюте за­болевания 71
  2. Содержание малонового диальдегида в эритроцитах больных рев­матоидным артритом в дебюте заболевания 75
  3. Содержание фактора фон Виллебранда у больных дебютом ревма­тоидного артрита. 76
  4. Состояние микроциркуляции у больных в дебюте ревматоидного артрита 77
  5. Динамика нитратов в плазме и эритроцитах у пациентов ревматоид­ным артритом на фоне терапии нестероидными противовоспали­тельными средствами 79

Глава 5. ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ НИТРАТ - ИОНОВ В ПЛАЗМЕ И ЭРИТРОЦИТАХ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОСТЕОАРТРО­ЗЕ 89

1. Информативность определения нитратов в плазме и эритроцитах в распознавании реактивного синовита у больных остеоартро­зом ... 89
2. Значение определения повышенной концентрации нитрат - ионов в

диагностике дебюта ревматоидного артрита и дифференциальной

диагностике этого заболевания с остеоартрозом 92

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 97

ВЫВОДЫ 107

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 109

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ...ЛЮ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия БИН - биологический БТ - базисная терапия ГК - глюкокортикоиды ИЛ - 1 - интерлейкин 1 ИЛ - 10 - интерлейкин 10 ИЛ —12 - интерлейкин 12 ИЛ - 18 - интерлейкин 18 ИЛ - 4 - интерлейкин 4 ИЛ - 6 - интерлейкин 6 ИЛ - 8 - интерлейкин 8 ИП-Р - индекс припухлости Ричи ИФ-у - интерферон- **у** ИЭМ - индекс эффективности микро­циркуляции

КПИ - капилляроскопический индекс КСФ - колониестимулирующий фак­тор

ЛДФ - лазерная допплеровская флуо- метрия

МДА - малоновый диальдегид НПВП - нестероидные противовоспа­лительные препараты ОА - остеоартроз

ПМ - показатель микроциркуляции ПОЛ - перекисное окисление липидов РА - ревматоидный артрит РКК - резерв капиллярного кровотока

PC - реактивный синовит

РФ - ревматоидный фактор

СБС - счет боли в суставах

СЗП - состояние здоровья пациента

СПС - счет припухших суставов

СРП - С - реактивный протеин

ТТГ - тест толерантности к глюкозе

ФНО - а - фактор некроза опухолей а

ЦОГ - 2 - циклооксигеназа 2

с - NOS - конститутивная NO - син-

таза

DAS - индекс активности болезни HLA - лейкоцитарные человеческие антигены

iNOS - индуцируемая N0 - синтаза Kv - коэффициент вариации N0 - оксид азота N0 3 - нитрат - ионы PgE2 - простагландин Е2

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность научного исследования**

ОА широко распространен в популяции и занимает 2 место среди сустав­ных заболеваний по частоте возникновения временной утраты трудоспособно­сти (В.А. Насонова, Е.С. Цветкова, О.В Фломеева 1997, 2000) Ревматоидный артрит - тяжелое быстропрогрессирующее заболевание, приводящее к инвали- дизации. Актуальной проблемой современной ревматологии остается изучение патогенеза, роли воспаления при остеоартрозе и ревматоидном артрите, поиск лабораторных маркеров, позволяющих проводить диагностику и дифференци­альную диагностику этих заболеваний на ранних этапах, поиск новых способов лечения. В последние годы активно изучались новые маркеры воспаления: ци- токины, биохимические маркеры деструкции хряща и костной ткани, определе­ние которых имеет клиническое значение, позволяет уточнить механизмы пато­генеза остеоартроза, ревматоидного артрита, а так же может дополнить сущест­вующие биохимические тесты для диагностики суставной патологии. Одним из маркеров воспалительного процесса является оксид азота (NO) (Z. Zidek, D. Francova, 1995), продукция которого может значительно увеличиваться при различных заболеваниях (J. Gomtz - Jimenez, A. Soldado, S. Moncada, 1997; Б.Ф. Немцов, 2000). Интересным научным фактом стало открытие механизма дейст­вия провоспалительных цитокинов, опосредованное оксидом азота, являющего­ся эффекторной молекулой цитокинов (S. М. Finbel et al., 1992; S. H. Ralston et al., 1994). В литературе есть сообщения, что уровень индуцибельной N0 - син- тазы, а так же ИЛ - 1 (З, ФНО - *а* (определяемых иммуногистохимическим ана­лизом), экспрессируемых синовиальными клетками у больных с воспалитель­ными заболеваниями суставов (ревматоидный артрит, псориатическая артропа- тия) были значительно выше, чем при дегенеративных заболеваниях суставов (остеоартроз, посттравматический гонартрит) (С. Melchiorri et al., 1998). При этом отмечалась сильная корреляция между экспрессией ИЛ - ip, ФНО - а и индуцируемой N0 - синтазой (С. Melchiorri et al., 1998). Определение содержа­ния стабильных показателей продукции NO - нитратов и нитритов по сравне­нию с исследованием уровня цитокинов (F. М. Brennan et al., 1992) отличается методической простотой и доступностью. В литературе имеются единичные исследования по определению метаболитов оксида азота при заболеваниях сус­тавов (Y. Ueki, 1996; Y. Erzoy, 2002; J. Salvatierra, 2002). Предполагается уча­стие оксида азота в дегенеративных изменениях в хряще и локальном воспале­нии суставов при ОА, которое в большинстве случаях протекает в субклиниче- ской форме, а так же системном воспалении при РА. Участие NO в механизмах развития ОА и РА окончательно не определено. Роль воспаления в патофизио­логии и прогрессировании раннего ОА поддерживается сведениями о повыше­нии уровня С - реактивного белка у женщин на ранней стадии гонартроза и это во многом определяет развитие заболевания (I. Chikanza, L. Fernandes, 2000). Образование большого количества оксида азота воспаленной синовиальной тканью приводит к усилению костной резорбции (S.H.Ralston et al., 1994, 1995) и ослаблению остеогенеза (М. Hukkanen et al., 1993; S.H.Ralston et al., 1993), уменьшению синтеза коллагена и протеогликанов (HJ. Hauselmann et al., 1994; A.B. Amin, S.B. Abramson, 1998), активации металлопротеиназ (G.A.C. Murrell et al., 1995), индукции апоптоза хондроцитов (FJ. Blanco et al., 1995; A.B. Amin, S.B. Abramson, 1998). Как известно, одна из типичных форм гибели синовиаль­ных клеток при ОА и РА - это апоптоз (К. Nishioka et al., 1998), что, вероятно, также индуцируется оксидом азота. В некоторых экспериментальных работах продемонстрировано, что экзогенный PgE2 вызывает повышение гибели хонд­роцитов при остеоартрозе под действием NO (A.R. Amin et al., 2000). В доступ­ной литературе большинство работ по изучению роли оксида азота при сустав­ных заболеваниях имеют экспериментальный характер с использованием жи­вотных моделей, клеточных культур (A. Ialenti et al., 1993; D.O. Stichtenoth et al., 1998). Обращает на себя внимание противоречивость данных литературы по поводу существующих одновременно провоспалительных и противовоспали­тельных свойств оксида азота, в том числе разногласия по поводу роли локаль­но синтезированного NO при артритах (Н. Sakurai et al., 1995). Представляется целесообразным дальнейшее исследование клинического и диагностического значения показателей продукции оксида азота для ранней диагностики и диф­ференциальной диагностики суставных заболеваний, т.к. не всегда наряду с клиническими симптомами заболевания имеет место повышение маркеров вос­паления, характерных для дебюта ревматоидного артрита (СОЭ, РФ), что за­трудняет диагностику. СОЭ не является динамичным показателем и не всегда повышается в начале заболевания и возвращается к норме после клинического стихания воспаления, ревматоидный фактор обнаруживается только у 80% больных ревматоидным артритом к концу первого года от начала заболевания (М.Э. Гуглина, 1990; M.L. Wesdedt et. al., 1985). Определение концентрации нитрат — ионов может использоваться для ранней диагностики воспаления в сомнительных случаях.

В связи с отсутствием работ с комплексной оценкой метаболизма оксида азота представляет интерес изучение интенсивности его продукции по измене­нию концентрации в сыворотке крови L - аргинина, необходимого для синтеза N0, а также разработка малоинвазивных методов исследования состояния N0 - зависимых процессов у больных с суставной патологией (М.А. Marietta et. al., 1988).

Оксид азота выступает в роли регулятора процессов перекисного окисле­ния липидов (ПОЛ) (С. Jun et al., 1994) и имеет важное свойство соединяться с супероксидным анионом 02" (G.L. Squadrito et al., 1998). Изучение взаимосвязи показателей продукции оксида азота и активации ПОЛ у больных ревматоид­ным артритом и остеоартрозом может дать более полную информацию о пато­генезе заболеваний (К. Bauerova, A. Bezek, 1999; М. Jahn et al., 1999; М. Shingu, 1997).

Способностью ингибировать образование N0 обладают глюкокортикои- ды (M.Di Rosa et al., 1990; M.W. Radomski et al., 1990; D.A. Geller et al., 1993; D. Kunz et al., 1994), цитостатики (В. Mayer, E.R. Werner, 1995; J. Pfeilschifter et al., 1996), в меньшей степени нестероидные противовоспалительные препараты (R.M.J. Palmer et al., 1992; G. Carrallo et al., 1992; M. Stefanovic-Racic et al., 1993; M.B. Grishem et al., 1994; E.E. Aeberhard et al., 1995; D. Kepka-Lenhart et al.,

1. . Определение показателей продукции оксида азота у пациентов с сустав­ным синдромом после проводимой противовоспалительной терапии может иметь значение для оценки эффективности лечения.

В развитии метаболических нарушений в хряще важная роль отводится микроциркуляторным расстройствам. Считается, что капилляротрофическая недостаточность - один из важных факторов, способствующих прогрессирова­нию болезни и угнетению репаративных процессов в хряще (А.А. Цветков, Ю.А. Кузнецов, А.А. Зотов, 1990). В литературе приводятся сведения об изме­нении при ОА отдельных звеньев микрососудистого русла, реологических и коагуляционных свойств крови (А.В. Глазунов с соавт., 1998; П.А. Сабадашин, 1988, 1989; В.П. Котельников, 1984; Д.М. Пучиньян, М.С. Сисакян, 1995; А.А. Цветков, А.А. Зотов, Ю.А. Кузнецов, 1990; С.В. Королева и др. 1999).

Определенный интерес в этом плане представляет изучение роли оксида азота в развитии гемоциркуляторных расстройств при О А, впервые индентифи- цированного в 1980 году как эндотелиальный фактор релаксации (С. Cabrera, D. Bohr, 1995; R.M. Clancy et al., 1992). Так как NO является вазодилятатором ме­стный синтез его, как было показано опытным путем, увеличивает перфузию, повышает температуру и усиливает гиперемию, что частично определяет вос­паление (M.S. Mulligan et al., 1991; A. Ialenti et al., 1992). Усиление сосудистого кровотока также способствует отеку, ассоциированному с воспалением (S.R. Hughes et al., 1990). Для ранней стадии РА характерно поражение мелких сосу­дов и пролиферация синовиоцитов. При световой микроскопии выявляют ги­перплазию синовиоцитов, очаговые и сегментарные сосудистые нарушения (поражение мелких сосудов, тромбоз, разрастание сосудов) (Тиксли Р. Харри­сон, 2002). В связи с этим изучение микроциркуляторных изменений при остео­артрозе и дебюте ревматоидного артрита может представлять определенный интерес.

**Цель научного исследования:** выявить особенности показателей про­дукции оксида азота в плазме и эритроцитах **у** больных остеоартрозом и ревма­тоидным артритом и установить их значение для оценки выраженности воспа­лительных реакций, совершенствования распознавания, дифференциальной ди­агностики этих заболеваний и способов контроля за эффективностью противо­воспалительной терапии.

**Задачи научного исследования:**

1. Выявить особенности показателей продукции оксида азота (содержа­ние нитратов, L-аргинина, как исходного компонента в синтезе N0) в плазме, эритроцитах и сыворотке крови у больных остеоартрозом и в дебюте ревмато­идного артрита в зависимости от клинических и параклинических проявлений заболеваний.
2. Установить при остеоартрозе и в дебюте ревматоидного артрита уро­вень показателей перекисного окисления липидов и их взаимосвязь с продук­цией оксида азота.
3. Дать сравнительную характеристику микроциркуляторных изменений при остеоартрозе и ревматоидном артрите в дебюте заболевания и выяснить их ассоциацию с выраженностью нарушений метаболизма оксида азота.
4. Оценить у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом диагно­стическое значение нитрат — ионов в плазме и эритроцитах и возможность их использования для дифференциальной диагностики этих заболеваний.
5. Определить динамику содержания нитрат - ионов в плазме и эритро­цитах у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом на фоне противо­воспалительной терапии.

**Научная новизна**

Впервые установлены особенности продукции оксида азота при остеар- трозе и в дебюте ревматоидного артрита. При изучаемых заболеваниях выявле­

на гиперпродукция нитрат - ионов в плазме и эритроцитах при снижении ис­точника синтеза оксида азота - L - аргинина в сыворотке крови. Показана большая выраженность нарушения метаболизма оксида азота при ревматоид­ном артрите в дебюте заболевания по сравнению с первичным остеоартрозом. Определена ассоциация выраженности нарушения образования оксида азота с длительностью артроза, распространенностью дегенеративных изменений в суставах и наличием у больных реактивного синовита. Обнаружена взаимо­связь между концентрацией нитратов в плазме и эритроцитах и активностью ревматоидного артрита в дебюте заболевания.

Доказана взаимосвязь гиперпродукции оксида азота как при остеоартро­зе, так и в дебюте ревматоидного артрита с нарушением процессов перекисного окисления липидов, способствующая хронизации воспаления и утяжелению те­чения болезни.

Установлена обратная связь между индексом эффективности микроцир­куляции (ИЭМ) и нитрат - ионами в плазме при остеоартрозе, а так же резер­вом капиллярного кровотока (РКК) и нитратами в плазме в дебюте ревматоид­ного артрита, позволяющая уточнить механизм микроциркуляторных наруше­ний при суставных заболеваниях.

Систематизированы патогенетические механизмы поражения суставов при остеоартрозе и определена роль оксида азота в данных процессах.

Впервые доказана диагностическая значимость определения продуктов оксида азота при остеоартрозе и ревматоидном артрите и их роль в дифферен­циальной диагностике этих заболеваний. Установлено, что содержание нитрат - ионов в плазме и эритроцитах является чувствительным маркером неспеци­фического воспаления, сопоставимым по информативности с С - реактивным протеином и превышающим информативность СОЭ.

Определено ингибирующее действие нестероидных противовоспалитель­ных препаратов на продукцию оксида азота, сопряженное с уменьшением вы­раженности процессов перекисного окисления липидов, клинических призна­ков боли и воспаления при остеоартрозе и ревматоидном артрите.

**Практическая значимость исследования**

Предложено определение показателей продукции оксида азота на сис­темном уровне (нитрат — ионов в плазме и эритроцитах), что позволяет оценить выраженность дегенеративно-воспалительных изменений при остеоартрозе, ак­тивность ревматоидного артрита в дебюте заболевания и расширяет возможно­сти ранней диагностики ревматоидного артрита.

Более высокая, по сравнению с величиной СОЭ, информативность повы­шения уровня нитратов в плазме и эритроцитах решает проблему диагностики реактивного синовита при остеоартрозе. Продемонстрирована высокая чувст­вительность и специфичность определения нитрат - ионов в плазме и эритро­цитах у пациентов с ревматоидным артритом как показателей активности сис­темного воспаления в дебюте заболевания.

Установлен диагностический уровень нитрат - ионов в плазме — 1,7 ммоль/л, превышение которого позволяет распознавать дебют ревматоидного артрита при дифференциальной диагностике с остеоартрозом.

Обоснована возможность использования показателей продукции оксида азота (нитрат - ионов) в плазме и эритроцитах для оценки эффективности про­тивовоспалительной терапии остеоартроза и ревматоидного артрита.

**Основные положения, выносимые на защиту**

1. Развитие воспалительно-дегенеративных изменений при остеоарт­розе и аутоиммунного воспаления в дебюте ревматоидного артрита сопровож­дается повышением продукции оксида азота на системном уровне.
2. Уровень стабильных продуктов оксида азота в плазме и эритроци­тах при остеоартрозе и в дебюте ревматоидного артрита отражает выражен­ность воспаления, позволяет совершенствовать диагностику и дифференциаль­ную диагностику изучаемых заболеваний, осуществлять контроль за эффектив­ностью противовоспалительной терапии.

**Внедрение результатов в практику**

Результаты исследования внедрены в практику работы городского ревма­тологического центра городской больницы №4, кардиоревматологического от­деления областной клинической больницы, учебный процесс на кафедре тера­пии №1 ФДГТПО ГОУ ВПО ИвГМА Минздрава России. Разработан способ ди­агностики воспаления в дебюте ревматоидного артрита (подана заявка на изо­бретение, получена приоритетная справка № 2002130492/14 (032302) от 13 но­ября 2002 года).

**Апробация работы.** Основные положения диссертации доложены и об­суждены на итоговой конференции молодых ученых ИвГМА (Иваново, 2002); юбилейной научной конференции “Актуальные вопросы клиники внутренних болезней”, посвященной 90 - летию со дня рождения профессора Е. С. Мясо- едова (Иваново, 2003); научно-методической конференции кафедры терапии №1 ФДППО ГОУ ВПО ИвГМА Минздрава России (2003); межкафедральной конференции (14.05.2003).

**Публикации:** по теме диссертации опубликовано 3 печатные работы.

**Структура и объем диссетации:** диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста, содержит введение, обзор литературы, 4 главы собст­венных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель включает всего 301 источник: 84 отечественных и 217 зарубежных. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 14 рисунками.

Доля участия в печатных работах составляет 37,5%. Все проводимые исследо­вания выполнялись самостоятельно, определение нитрат — ионов в плазме и эритроцитах, малонового диальдегида в эритроцитах и L - аргинина в сыворопсе крови проводилось при участии сотрудников биохимической и хроматографической лабораторий НИЦ ГОУ ВПО ИвГМА Минздрава России. Таким образом, личный вклад составил 93,5%. Рабо­та является плановой, РК 016.03, № госрегистрации 01.2.00 109796.

ВЫВОДЫ

1. Воспалительно-дегенеративный процесс при остеоартрозе сопро­вождается увеличением продукции оксида азота в плазме и эритроцитах, кото­рая возрастает при наличии клинических признаков реактивного синовита, раз­витии полиостеоартроза, прогрессировании рентгенологической стадии, увели­чении концентрации С - реактивного белка и СОЭ.
2. Аутоиммунное воспаление в дебюте ревматоидного артрита харак­теризуется более выраженным усилением продукции оксида азота, чем при ос­теоартрозе, которое коррелирует со степенью активности ревматоидного артри­та, оцениваемой по комплексу клинических и лабораторных показателей.
3. Развитие остеоартроза и ревматоидного артрита сопровождается ак­тивацией перекисного окисления липидов. Выраженность этого процесса, оце­ниваемая по содержанию малонового диальдегида в эритроцитах, ассоциирует­ся с более высокой активацией воспаления суставов и увеличением концентра­ции показателей продукции оксида азота.
4. Микроциркуляторные нарушения при остеоартрозе и в дебюте рев­матоидного артрита имели сходный характер и характеризовались спастиче­ским типом гемодинамики по данным лазерной допплеровской флуометрии, а так же увеличением капилляроскопического индекса. В исследуемых группах отмечена обратная корреляционная зависимость между показателями, отра­жающими интенсивность капиллярного кровотока и уровнем нитрат - ионов в плазме крови.
5. Содержание нитрат - ионов в плазме больных остеоартрозом и рев­матоидным артритом является неспецифическим маркером воспаления, кото­рый сопоставим по своей значимости с С - реактивным протеином в количест­венном определении и по информативности превосходит СОЭ. В распознава­нии ревматоидного артрита в дебюте заболевания выявлена высокая чувстви­тельность и специфичность уровня нитрат - ионов в плазме более 1,7 ммоль/л.
6. Снижение продукции оксида азота на фоне терапии, включающей нестероидные противовоспалительные препараты, отражает степень патогене­тического действия данных средств при остеоартрозе и ревматоидном артрите и позволяет использовать этот показатель для оценки эффективности лечения за­болеваний суставов.

ПРАКТИЧЕКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Определение нитрат - ионов в плазме и эритроцитах рекомендуется ис­пользовать в качестве показателя, отражающего выраженность воспалительно­го компонента при остеоартрозе и общую активность воспалительного процес­са в дебюте ревматоидного артрита. Это исследование целесообразно прово­дить у больных с заболеваниями суставов до начала противовоспалительной терапии. Увеличение концентрации нитрат - ионов в плазме выше 1,7 ммоль/л дополняет известные диагностические признаки ревматоидного артрита в де­бюте заболевания. Этот показатель следует учитывать в сомнительных случаях и при дифференциальной диагностике с остеоартрозом.

Для ранней оценки эффективности противовоспалительной терапии, включающей нестероидные противовоспалительные препараты, и в целях улучшения контроля за течением остеоартроза и ревматоидного артрита реко­мендуется определять степень снижения концентрации нитрат - ионов в плазме и эритроцитах в процессе лечения.

110

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алекберова З.С., Фоломеев М.Ю. Половой диморфизм при ревма­тических заболеваниях // Ревматология.- 1985.- № 2.- С.58-61.
2. Аскаров А.Ф. Патогенетические методы коррекции местного кро­вообращения в лечении деформирующего остеоартроза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - М., 1984. - 44 с.
3. Астапенко М.Г. Принципы патогенетической терапии деформи­рующего остеоартроза // Ревматология,- 1986.- № 7.- С. 22-24.
4. Астапенко М.Г., Копьева Т.Н., Дуляпин В.А. и др. Клинико­лабораторная характеристика синовита при деформирующем остеоартрозе // Ревматология,- 1984.- № 4.- С. 10-14.
5. Астапенко М.Г., Копьева Т.Н., Мазина Н.М. О механизме деструк­ции суставного хряща при остеоартрозе.- XVI симпозиум Европейского обще­ства остеоартрологов. - 1987. - С. 5-15.
6. Балабанова Р.М., Егорова О.Н. Новые подходы к терапии ревмато­идного артрита // Терапевтический архив.- 1996.- № 12.- С. 78-82.
7. Баранов А.А. Клинико-иммунные аспекты патологии сосудов при системных васкулитах и некоторых ревматических заболеваниях : Автореф. дис.... докт. мед. наук.-Ярославль, 1998.- 54 с.
8. Беневоленская Л.И. и др. Клинико-генетические аспекты ревмати­ческих болезней.- М.: Медицина, 1989.- 289 с.
9. Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревмати­ческих болезней.- М.: Медицина, 1988.- 115 с.
10. Васильева И.Ф. Состояние мембран и антиоксидантных систем эритроцитов человека при лазерном облучении : Автореф. дис.... канд. биол. наук.- М., 1995.- 22 с.
11. Внутренние болезни по Тиксли Р. Харрисону. Книга вторая / Под ред. Э. Фауш, Ю. Браунвальда, К. Иссельбахера. - М., Практика, 2002.- 317с.
12. Вышлова М.А., Балабанова P.M., Фирсов Н.Н. Гемореологические нарушения у больных ревматическими заболеваниями // Рос. ревматология.- 1999,-№3,- С. 28-32
13. Гавелка С. Механизмы деструкции и атрофии хряща и кости с точки зрения ревматолога ( лекция ) // Ревматология.- № 3.- С. 47-50.
14. Глазунов А.В., Жиляев Е.В., Бородачева А.В. Остеоартроз : ин­фекция и антибактериальная терапия // Рос. мед. вести,- 1998.- Т.З, № 3.- С. 43-

50.

1. Голиков П.П. Регуляция функции глюкокортикоидных рецепторов // Клин. лаб. диагностика.- 1997.- № 5.- С. 38.
2. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания па­тологических процессов.- М.: Медицина, 1978.- С. 18-20.
3. Гуглина М.Э. Клинико-диагностическое и прогностическое значе­ние определения ревматоидных факторов разных классов у больных ревмато­идным артритом : Автореф. дис.... канд. мед. наук.- Волгоград, 1990.- 23 с.
4. Гусев В.А., Панченко JI.P. Супероксидный радикал и супероксид- дисмутаза в свободнорадикальной теории старения ( Обзор ) // Вопр. мед. хи­мии,- 1982.- Т.28, № 4,- С. 8-25.