

К.В. Романенко

Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

Ендотеліальна функція судин у хворих на системну склеродермію

Мета роботи — визначити патогенетичну значущість порушень ендотеліальної функції судин (ЕФС) у розвитку системної склеродермії (СС) в порівнянні з обмеженою (ОС).

Матеріали та методи. Для оцінення ЕФС у 62 хворих на СС визначали в крові рівні ендотеліну (ЕТ1), тромбоксану (ТхА2), простагліну (Pgl2), циклічного гуанозинмонофосфату (сGMP), нітритів (NO₂)

Результати та обговорення. Встановлено підвищення у крові концентрації ЕТ1, сGMP, NO₂, ТхА2 та зниження рівня Pgl2, які залежать від тривалості й ступеня активності СС, тяжкості синдрому Рейно, уражень суглобів, нервової системи, стану імунітету (рівнів IgM, IgG, циркулюючих імунних комплексів, CD22⁺, CD38⁺, CD95⁺), але не від наявності чи поширеності шкірного синдрому.

Висновки. В патогенезі СС важливу роль відіграє ендотеліальна дисфункція судин (ЕДС), що виявляється збільшенням у крові концентрації ЕТ1 в 79 % випадків, сGMP — в 69 %, NO₂ — в 56 %, ТхА2 — в 52 %, зниженням Pgl2 — у 5 %. Зміни значень окремих показників ЕФС у хворих на СС мають такий самий характер, як і при ОС.

Ключові слова

Системна склеродермія, кров, ендотеліальна функція судин.

Патогенез васкулопатії при системній склеродермії (СС) лишається невизначеним, але певне значення надається ендотеліальній дисфункції (ЕДС) [9]. Формування ЕДС при СС визначає багато мікро- і макроваскулярних патогенетичних побудов захворювання [3, 5]. Гіпоксія призводить до стимулювання активності фіброгенних фібробластів шкіри, колагену, фібронектину і молекул клітинної адгезії, замикаючи тим самим хибне коло змін реологічних властивостей крові (РВК) [6].

ЕДС з гіперпродукцією ЕТ1 відіграє одну з провідних ролей у прогресуванні ураження шкіри при ОС та формуванні склеродермічного вазоспастичного синдрому Рейно при СС [7, 8, 10].

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 62 хворих на СС (6 (9,7 %) чоловіків та 56 (90,3 %) жінок). Середній вік чоловіків та жінок мало відрізнявся — (35,8 ± 6,03) та (41,2 ± 1,64) року відповідно (t = 0,99; p = 0,323). Тривалість захворювання становила від 2 до 36 років (у середньому (10,9 ± 0,89) року). І ступінь активності патологічного процесу констатовано у 25 (40,3 %)

випадках, II — у 23 (37,1 %), III — у 14 (22,5 %), середні показники в чоловіків становили (1,67 ± 0,333) бала, а в жінок — (1,84 ± 0,104) бала (t = 0,51; p = 0,610).

Ураження шкіри встановлено у 45 (72,6 %) обстежених (співвідношення лімітованої та дифузної форм становило 1,7:1). Лімітовані шкірні ураження при СС мали 45,2 % пацієнтів загальної групи та 62,2 % хворих на дерматоз, дифузні — 27,4 та 37,8 % відповідно.

У всіх хворих на СС з ураженням шкіри виявилися ANA в помірному титрі: при лімітованій формі — до центромери, при дифузній — до топоізомери 1 (антигену SCL-70).

Частота окремих клінічних ознак СС в обстежених була такою: синдром Рейно — 56 (90,3 %) випадків, ураження суглобів і серця (міокарда, перикарда, ендокарда, клапанів) — 52 (83,9 %), м'язів — 26 (41,9 %), легень (базальний пневмофіброз, інтерстиціальний процес) та стравоходу — 38 (61,3 %), печінки — 19 (30,7 %), нирок (хронічний гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит) — 20 (32,3 %), ЦНС (дисциркуляторна енцефалопатія, астеновегетативний синдром, кортиконуклеарний та пірамідний син-

Таблиця 1. Інформативність окремих ознак СС у хворих з ураженням шкіри та без нього

Ознака	I група – без ураження шкіри (n = 17)			II група – з ураженням шкіри (n = 45)			Відмінності	
	X, %	Y, %	Z, %	X, %	Y, %	Z, %	χ^2	p
1	82,4	46,9	18,1	93,3	53,1	26,3	1,70	0,192
2	94,1	54,1	27,5	80,0	45,9	16,9	1,82	0,178
3	29,4	38,6	4,4	46,7	61,4	17,6	1,51	0,219
4	100,0	56,2	31,6	77,8	43,8	14,9	4,50	0,034
5	64,7	51,9	17,4	60,0	48,1	13,9	0,12	0,734
6	58,8	48,6	13,9	62,2	51,4	16,4	0,06	0,806
7	35,3	55,0	10,7	28,9	45,0	5,9	0,24	0,626
8	11,8	22,8	0,6	40,0	77,2	23,8	4,52	0,039
9	5,9	15,1	0,1	33,3	84,9	24,0	4,86	0,028
10	47,1	60,2	17,1	31,1	39,8	4,9	1,37	0,242

Примітка. 1 — синдром Рейно; ураження: 2 — суглобів, 3 — м'язів, 4 — серця, 5 — легень, 6 — стравохода, 7 — печінки, 8 — нирок, 9 — ЦНС, 10 — ПНС.

дроми) — 16 (25,8 %), ПНС (полінейропатія, радикулопатія, цервікокраніалгія, мононейропатія, мортонівська метатарзалгія, синдром метакarpального каналу) — 22 (35,5 %). В табл. 1 наведено частоту окремих клінічних ознак СС та їх інформативність у хворих з ураженням шкіри і без такого.

Хворі на СС без дерматозу (I — контрольна група) і з ураженням шкіри (II — основна) відрізняються між собою на 28,2 % більш частим залученням у патологічний процес нирок ($\chi^2 = 4,52$; $p = 0,039$) і на 27,4 % — ЦНС ($\chi^2 = 4,86$; $p = 0,028$) на тлі шкірного синдрому, але на 22,2 % рідшим ураженням серця ($\chi^2 = 4,50$; $p = 0,034$), що відображено в табл. 1. Сума усіх ознак захворювання в I групі становила 141,4 %, у II — 165,5 %.

Згідно з даними ANOVA/MANOVA Вілкоксона—Рао, шкірний синдром слабо впливає на інші інтегральні ознаки СС ($WR = 1,41$; $p = 0,134$), хоча, як свідчить ANOVA, від наявності дерматозу залежить тяжкість ураження скелетних м'язів ($D = 3,43$; $p = 0,023$) та міокарда ($D = 5,92$; $p = 0,001$). Останній чинник достовірно впливає на тяжкість (поширеність) шкірного синдрому ($D = 5,63$; $p = 0,006$), на що вказує однофакторний дисперсійний аналіз.

Тяжкість (поширеність) ураження шкіри обернено корелює з вираженістю кардіопатії ($r = -0,389$; $p = 0,002$). У зв'язку з цим можна зробити висновок, що практичне значення: шкірний синдром у хворих на СС є прогнозпозитивним фактором щодо розвитку і тяжкості перебігу склеродермічної кардіопатії.

Для оцінення ЕФС імуноферментним методом у крові пацієнтів визначали показники ендотеліну (ЕТ1), тромбоксану (ТхА2), простацикліну (PгI2), циклічного гуанозинмонофосфату (сGMP), а нітритів (NO₂) — за допомогою реактиву Грейса на спектрофотометрі «СФ-46» при довжині хвилі 540 нм [1]. Для контролю

обстежено 30 практично здорових людей (20 жінок та 10 чоловіків віком 17–62 років).

Унаслідок однотипності імуноморфологічних та імунологічних порушень при бляшковій склеродермії, атрофодермії Пазіні—П'єрїні та склероатрофічному ліхені [2] ці форми ОС розглянуто в порівнянні з СС як єдину групу ОС.

Статистичний аналіз результатів досліджень проведено з використанням комп'ютерного кореляційного, регресійного, одно- (ANOVA) і багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (ліцензійна програма Statistica-Stat-Soft, USA). Оцінено середні значення (M), їх похибки (m), стандартні відхилення (SD), коефіцієнти кореляції (r), дисперсії (D), використано критерії Стьюдента (t), Фішера (F), Вілкоксона—Рао (WR), хі-квадрат Макнемара—Фішера (χ^2), розраховувалася вірогідність статистичних показників (p). Визначено у відсотках чутливість ознаки (X), специфічність ознаки (Y), значимість ознаки (Z).

Результати та обговорення

Серед 62 хворих на СС показники у крові ЕТ1 становили ($5,8 \pm 0,21$) нг/мл, ТхА2 — ($19,5 \pm 1,31$) нг/мл, PгI2 — ($36,1 \pm 1,01$) нг/мл, NO₂ — ($5,8 \pm 0,11$) мкмоль/л, сGMP — ($13,2 \pm 0,32$) пкмоль/мл (табл. 2). Порівняно зі здоровими людьми контрольної групи реєструється високостовірне ($p < 0,001$) підвищення концентрації ЕТ1 на 45 % ($t = 5,70$), ТхА2 — у 2,5 рази ($t = 5,42$), NO₂ — на 14 % ($t = 4,19$), сGMP — на 18 % ($t = 4,16$) при зменшенні удвічі вмісту в крові простацикліну ($t = 5,00$) (див. табл. 2). Збільшення або зменшення значень ($< M \pm SD >$ показників здорових) ЕТ1 виявлено в 79,0 % спостережень, сGMP — в 69,4 %, NO₂ — у 56,5 %, ТхА2 — у 51,6 %, PгI2 — в 4,8 %.

Згідно з даними багатофакторного дисперсійного аналізу Вілкоксона—Рао на інтеграль-

Таблиця 2. Показники ЕФС у хворих на СС та здорових людей (М ± m)

Показник	Хворі на СС (n = 62)	Здорові (n = 30)	Відмінності	
			t	p
ЕТ1, пг/мл	5,8 ± 0,21	4,0 ± 0,11	5,70	< 0,001
ТхА2, нг/мл	19,5 ± 1,31	7,7 ± 1,58	5,42	< 0,001
РgI2, нг/мл	36,1 ± 1,01	71,9 ± 10,12	5,00	< 0,001
NO ₂ , мкмоль/л	5,8 ± 0,11	5,1 ± 0,07	4,19	< 0,001
cGMP, пкмоль/мл	13,2 ± 0,32	11,2 ± 0,23	4,16	< 0,001

Таблиця 3. Показники ЕФС у хворих на СС залежно від ураження шкіри (М ± m)

Показник	Групи хворих на СС		Відмінності	
	Без шкірного синдрому (n = 17)	Зі шкірним синдромом (n = 45)	t	p
ЕТ1, пг/мл	5,5 ± 0,40	6,0 ± 0,25	1,03	0,306
ТхА2, нг/мл	18,1 ± 1,64	20,0 ± 1,69	0,66	0,511
РgI2, нг/мл	35,1 ± 2,07	36,5 ± 1,17	0,59	0,559
NO ₂ , мкмоль/л	5,9 ± 0,15	5,7 ± 0,14	0,69	0,491
cGMP, пкмоль/мл	13,6 ± 0,49	13,0 ± 0,40	0,74	0,460

Таблиця 4. Показники ЕФС у хворих на СС з різними формами ураження шкіри (М ± m)

Показник	Шкірна форма СС		Відмінності	
	Локальна (n = 28)	Дифузна (n = 17)	t	p
ЕТ1, пг/мл	5,6 ± 0,31	6,5 ± 0,41	1,72	0,092
ТхА2, нг/мл	22,0 ± 2,54	16,8 ± 1,35	1,49	0,143
РgI2, нг/мл	37,4 ± 1,54	35,0 ± 1,76	1,00	0,321
NO ₂ , мкмоль/л	5,8 ± 0,18	5,5 ± 0,21	1,15	0,255
cGMP, пкмоль/мл	13,1 ± 0,54	12,9 ± 0,58	0,28	0,785

ний стан ЕФС при СС достовірно впливають вік хворих (WR = 1,37; p = 0,048), тривалість захворювання (WR = 1,73; p = 0,001), ступінь активності патологічного процесу (WR = 5,45; p < 0,001), тяжкість синдрому Рейно (WR = 3,78; p < 0,001), уражень суглобів (WR = 2,38; p = 0,004), ЦНС (WR = 1,84; p = 0,034) і ПНС (WR = 1,87; p = 0,030). Однофакторний дисперсійний аналіз демонструє достовірний вплив ступеня активності СС на значення ТхА2 (D = 2,01; p = 0,028) та NO₂ (D = 9,38; p < 0,001), тяжкості синдрому Рейно – на ЕТ1 (D = 3,24; p = 0,006) і РgI2 (D = 2,53; p = 0,005), тяжкості артропатії – на cGMP (D = 5,01; p = 0,004).

Рівень ЕТ1 у крові прямо корелює з тривалістю захворювання (r = +0,259; p = 0,042) та ступенем його активності (r = +0,345; p = 0,006), тяжкістю синдрому Рейно (r = +0,444; p < 0,001) і ураження ПНС (r = +0,393; p = 0,002), ТхА2 – з вираженістю синдрому Рейно (r = +0,421; p = 0,001) та патології ЦНС (r = +0,395; p = 0,001), NO₂ – з віком (r = +0,271; p = 0,033), активністю патологічного процесу (r = +0,600; p < 0,001) і суглобовим синдромом (r = +0,389; p = 0,002).

Як видно з таблиць 3–5, групи хворих на СС без ураження шкіри і з дерматозом, з лімітованою і дифузною формами шкірного синдрому, а також з ОС і СС не відрізняються за окремими показниками ЕФС.

Аналіз непараметричної статистики Макнемара–Фішера свідчить про відсутність при ОС і СС частоти змінених показників ЕТ1 (χ² = 0,59; p = 0,441), ТхА2 (χ² = 0,03; p = 0,868), РgI2 (χ² = 1,75; p = 0,186), NO₂ (χ² = 0,02; p = 0,902) і cGMP (χ² = 2,44; p = 0,118).

Параметри ЕТ1 прямо корелюють з рівнем циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у крові (r = +0,257; p = 0,044), NO₂ – з ЦІК (r = +0,355; p = 0,005), IgM (r = +0,325; p = 0,010) і IgG (r = +0,465; p < 0,001), РgI2 – зворотом з клітинами, що мають рецепцію CD38⁺ (r = -0,251; p = 0,049) і CD95⁺ (r = -0,449; p < 0,001), cGMP – з імуніцитами CD22⁺ (r = -0,328; p = 0,009). Простежуються кореляційні зв'язки параметрів ЕФС (РgI2, cGMP) та адсорбційно-реологічних властивостей крові, зокрема об'ємом в'язкості (ОВ) та в'язкоеластичністю (ВЕ) при СС [3].

Таблиця 5. Показники ЕФС у хворих на ОС і СС (М ± m)

Показник	Нозологічна форма		Відмінності	
	ОС (n = 130)	СС (n = 62)	t	p
ET1, пг/мл	5,7 ± 0,18	5,8 ± 0,21	0,61	0,544
TxA2, нг/мл	18,6 ± 0,66	19,5 ± 1,31	0,66	0,512
PgI2, нг/мл	40,2 ± 3,56	36,1 ± 1,01	0,97	0,336
NO ₂ , мкмоль/л	5,7 ± 0,09	5,8 ± 0,11	0,07	0,943
cGMP, пкмоль/мл	12,8 ± 0,29	13,2 ± 0,32	0,85	0,398

Варто зауважити, що патогенетичні побудови при ОС і СС тісно пов'язані з ендотеліальною дисфункцією судин. На сьогодні ендотелій розглядають як самостійний ендокринний орган з паракринними функціями, що регулює процеси тканинного гомеостазу, судинний тонус, коагуляцію, міграцію і проліферацію клітин, бере участь у реакціях запалення і дерматофіброзу. В різних ділянках шкіри ендотеліоцити перебувають у неоднакових умовах гемодинаміки та метаболізму, внаслідок чого відрізняються за орієнтацією відносно осі судин, біохімічною специфікою, типами рецепторів і активністю ферментів. Структурні та функціональні властивості ендотелію реагують на різні локальні і системні стимули, виконуючи бар'єрну, продукувальну, гомеостатичну, реологічну, транспортну і репаративну функції [11].

Під впливом вазоактивних цитокінів на ендотеліоцитах при ОС та СС може збільшуватися експресія адгезивних молекул для нейтрофілів, лімфоцитів і моноцитів, а отже, сприяти проникненню цих клітин крізь базальну мембрану і впливу на запальні процеси. Як відомо, адгезовані лейкоцити вивільняють ряд цитотоксичних медіаторів (вільні радикали кисню, протеолітич-

ні ферменти), негативно впливаючи на ендотелій та сприяючи змінам функції ендотеліоцитів [4]. У хворих на ОС та СС у разі тривалої дії ушкоджувальних чинників (ЦІК, цитокіни) розвиваються персистуюча активація або ушкодження ендотеліоцитів, що призводить до патологічної відповіді навіть на звичайні стимули у вигляді тривалої вазоконстрикції, тромбоутворення і клітинної проліферації.

Висновки

У патогенезі СС важливу роль відіграє ендотеліальна дисфункція судин. Зміни значень окремих показників ЕФС у хворих на СС мають такий самий характер, як і при ОС, що виявляється достовірним збільшенням у крові концентрації ET1 у 79 % випадків, cGMP — в 69 %, NO₂ в 56 %, TxA2 — в 52 % та зниженням рівня PgI2 в 5 % спостережень, залежить від тривалості і ступеня активності хвороби, тяжкості синдрому Рейно, уражень суглобів, нервової системи, стану клітинного (від кількості імуніцитів з рецепцією CD22⁺, CD38⁺, CD95⁺) і гуморального (рівнів сироваткових IgM, IgG, ЦІК) ланок імунітету, але не наявності і поширеності шкірного синдрому.

Список літератури

1. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Патол. физиол., экспер. терапия.— 2000.— № 2.— С. 6–9.
2. Романенко К.В. Оптимізація комплексної патогенетичної терапії хворих на різні форми склеродермії з урахуванням клініко-морфологічних, імунних та судинних порушень: автореф. дис. ...д. мед. н.: спец. 14.01.20 «Шкірні та венеричні хвороби».— Харків, 2013.— 31 с.
3. Романенко К.В., Романенко В.М. Адсорбційно-реологічні властивості крові у хворих на обмежену склеродермію // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.— 2013.— № 4 (51).— С. 46–50.
4. Alpelda S.M. Endothelial and epithelial cell adhesion molecule // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.— 1999.— Vol. 4.— P. 195–199.
5. D'Andrea A., Stisi S., Caso P. Associations between left ventricular myocardial involvement and endothelial dysfunction in systemic sclerosis: noninvasive assessment in asymptomatic patients // Echocardiography.— 2008.— Vol. 24, N 6.— P. 587–597.
6. Fabri M., Krieg T. Pathogenesis of systemic sclerosis // Hautarzt.— 2007.— Bd. 58, N. 10.— S. 838–843.
7. Giordano N., Papakostas P., Pecetti G., Nuti R. Cytokine modulation by endothelin-1 and possible therapeutic implications in systemic sclerosis // J. Biol. Regul. Homeost. Agents.— 2011.— Vol. 25, N 4.— P. 487–492.
8. Hettema M.E., Zhang D., Stienstra Y. et al. No effects of bosentan on microvasculature in patients with limited cutaneous systemic sclerosis // Clin. Rheumatol.— 2009.— Vol. 28, N 7.— P. 825–833.
9. Yamaguchi Y., Okazaki Y., Seta N. et al. Enhanced angiogenic potency of monocytic endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis // Arthritis Res. Ther.— 2010.— Vol. 12, N 6.— P. 205.
10. Michaelis T., Andretta M., Albers C. et al. Evaluation of the capillaroscopy using endothelin-1 as a marker of endothelial activation in microvascular injury and cutaneous ulcerations // Rev. Col. Bras. Cir.— 2012.— Vol. 39, N 2.— P. 126–132.
11. Toborek M., Kaiser S. Endothelial cell functions: relationship to atherogenesis // Dasic. Res. Cardiol.— 2009.— Vol. 94.— P. 295–314.

К.В. Романенко

Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

Эндотелиальная функция сосудов у больных системной склеродермией

Цель работы — определить патогенетическую значимость нарушений эндотелиальной функции сосудов (ЭФС) в развитии системной склеродермии (СС) в сравнении с ограниченной (ОС).

Материалы и методы. Для оценки ЭФС у 62 больных СС определяли в крови уровни эндотелина (ЭТ1), тромбоксана (ТхА2), простаглицлина (Pgl2), циклического гуанозинмонофосфата (сGMP), нитритов (NO₂).

Результаты и обсуждение. Установлено увеличение в крови концентрации ЭТ1, сGMP, NO₂, ТхА2, снижение Pgl2, что зависит от длительности и степени активности СС, тяжести синдрома Рейно, поражений суставов, нервной системы, состояния иммунитета (уровней IgM, IgG, циркулирующих иммунных компонентов, CD22⁺, CD38⁺, CD95⁺), но не наличия и распространенности кожного синдрома.

Выводы. В патогенезе СС важную роль играет эндотелиальная дисфункция сосудов, которая проявляется увеличением концентрации в крови ЭТ1 в 79 % случаев, сGMP — в 69 %, NO₂ — в 56 %, ТхА2 — в 52 %, снижением Pgl2 — в 5 %. Изменения значений отдельных показателей ЭФС у больных СС имеют такой же характер, как и при ОС.

Ключевые слова: системная склеродермия, кровь, эндотелиальная функция сосудов.

K.V. Romanenko

M. Gorky Donetsk National Medical University

Endothelial function of vessels in patients with systemic scleroderma

Purpose — to determine the pathogenic significance of impaired endothelial function of vessels (EFV) in systemic scleroderma (SS) compared with localized scleroderma (LS).

Materials and methods. 62 patients with SS were assessed for EFV. The blood levels of endothelin (ET1), thromboxane (TxA2), prostacycline (Pgl2), cyclic guanosinmonophosphate (сGMP), nitrogen oxide (NO₂) were determined.

Results and discussion. An increase in the levels of ET1, сGMP, NO₂, TxA2 and a decrease in Pgl2 concentration in blood were determined. They depended on the length and degree of SS activity, the severity of Raynaud's syndrome, joint lesions, the central nervous system, the state of immunity (IgM, IgG, CIC, CD22⁺, CD38⁺, CD95⁺), but did not depend on the presence and extension of skin syndrome.

Conclusions. The endothelial dysfunction of vessels is important in the pathogenesis of SS. It is manifested by increased blood levels of ET1 in 79 %, сGMP — in 69 %, NO₂ — in 56 %, TxA2 — in 52 % and a decreased level of Pgl2 — in 5 % of patients. The changes of certain EFV indices in patients with SS are of the same nature as in those with LS.

Key words: systemic scleroderma, blood, endothelial function of vessels.

Дані про автора:

Романенко Кирило Всеволодович, д. мед. н., доцент кафедри дерматовенерології Донецького національного медичного університету імені Максима Горького
83003, м. Донецьк, просп. Ілліча, 16
Тел. (050) 623-10-52