

©Є. Д. Єгудіна¹, В. Я. Мікукстс², О. В. Синяченко²ДЗ “Дніпропетровська медична академія”¹
Донецький національний медичний університет, м. Лиман²**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННІ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ СИСТЕМНІЙ СКЛЕРОДЕРМІЇ**

Резюме. Системні аутоімунні ревматичні захворювання супроводжуються синдромом ендогенної інтоксикації (СЕІ), але його клініко-патогенетична значущість при системній склеродермії (ССД) залишається невідомою.

Мета дослідження – оцінити роль СЕІ в частоті розвитку і тяжкості перебігу окремих клінічних ознак ССД, значущості у патогенетичних побудовах захворювання, виділення найбільш інформативних прогностичних критеріїв.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебували 63 хворих у віці від 16 до 67 років (у середньому 42 роки), серед яких було 11 % чоловіків і 89 % жінок. У 43 % випадків мала місце лімітована форма ССД, в 57 % – дифузна, тривалість захворювання склала в середньому 11 років, I ступінь активності патологічного процесу встановлено у 41 % від числа хворих, II – у 38 %, III – в 21 %. Позитивність ССД за наявністю в сироватці антитопоізомеразних-1 антитіл (aScl70) встановлена у 78 % випадків, антитіл до нативної дезоксирибонуклеїнової кислоти (aDNA) – в 64 %, а до кардіоліпіну – в 18 %.

Результати досліджень та їх обговорення. Було вивчено 12 показників крові (дієнові кон'югати, малоновий діальдегід, ксантинооксидаза, аміак, сечовина, креатинін, сечова кислота, нітрити, молекули середньої маси різних фракцій). Усі показники були оцінені в 1 бал, у випадках їх параметрів >M+SD (де M – медіана, SD – стандартне відхилення) оцінювали в 2 бали, а при > M+2SD – у 3 бали. Суму балів ділили на число досліджених показників, отримуючи тим самим індекс ендогенної інтоксикації, а коли той перевищував 1, говорили про наявність СЕІ. Крім того, додатково визначали інтегральний сурфактантний індекс з урахуванням рівня рівноважного (статичного) поверхневого натягу крові. СЕІ розвивається у 70 % від числа хворих на ССД, що був зумовлений підвищенням у крові рівнів середньомолекулярних сполук, небілкових азотистих і продуктів пероксидного окиснення ліпідів, бере участь у патогенезі склеродермічної кардіоміопатії і дисциркуляторної енцефалопатії. У свою чергу, СЕІ при ССД може викликати ураження шкіри, легень, серця, печінки, нирок і нервової системи. Вміст азотистих з'єднань, як компонентів СЕІ, має достовірні прямі співвідношення з рівнем у крові aScl70, а показник тяжкості перебігу СЕІ – з aDNA.

Висновки. СЕІ розвивається у більшості хворих на ССД і бере участь в її патогенезі, при цьому гіперазотемія є фактором ризику ураження центральної нервової системи, накопичення в організмі молекул середньої маси – печінки і серця, а сурфактантний індекс більше 4 ум. од. є прогнозонегативним критерієм щодо шкірного синдрому.

Ключові слова: склеродермія системна; ендогенна інтоксикація; перебіг; патогенез.

ВСТУП Системна склеродермія (ССД) є захворюванням сполучної тканини, що характеризується поширеною васкулопатією макро- і мікроциркуляторного русла з васопастичними порушеннями й розвитком синдрому Рейно, своєрідним ураженням опорно-рухового апарату, прогресуючим фіброзом шкіри та внутрішніх органів, наявністю циркулюючих антитіл до різних аутоантигенів, що, врешті-решт, може викликати синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ) [1–3]. У формуванні останнього доведено роль антитіл до нативної дезоксирибонуклеїнової кислоти (aDNA), антитопоізомеразних-1 (aScl70) і антицентромерних антитіл. У пацієнтів, котрі страждають від ССД, реєструється підвищений апоптоз ендотеліоцитів [4], що корелює з рівнем у крові антитіл до кардіоліпіну (aCL) [5], при цьому констатується залежність від моноцитарних чинників активації фібробластів [6].

Окрім ураження внутрішніх органів, при дифузній формі ССД можуть визначати СЕІ, поширений шкірно-м'язовий синдром та склеродактилію з дигітальним некротичним виразковим васкулітом пальців, хоча взаємозв'язок СЕІ з клініко-лабораторними ознаками захворювання і його роль у патогенетичних побудовах вимагає уточнення [7–9].

Метою дослідження було оцінити роль СЕІ в частоті розвитку і тяжкості перебігу окремих клінічних ознак ССД, значущість у патогенетичних побудовах захворювання, виділити найбільш інформативні прогностичні критерії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Під спостереженням перебували 63 хворих у віці від 16 до 67 років (у середньому (41,7±1,51) року), серед яких було 11,1 % чоловіків і 88,9 % жінок. У 42,9 % випадків мала місце лімітована

форма ССД, в 57,2 % – дифузна, тривалість захворювання склала в середньому (11,0±0,88) року, I ступінь активності патологічного процесу визначено у 41,3 % від числа хворих, II – в 38,1 %, III – у 20,6 %. Позитивність ССД за наявності в сироватці aScl70 встановлено у 77,8 % випадків, aDNA – в 63,5 %, aCL – у 17,5 %.

Вивчено 12 умовно токсичних параметрів крові (дієнові кон'югати, малоновий діальдегід, ксантинооксидаза, аміак, сечовина, креатинін, сечова кислота, нітрити, молекули середньої маси амінопептидної (MCM238), пептидної (MCM254), нуклеотидної (MCM260) фракцій та фракції, що містить ароматичні хроматофори (MCM280). Усі показники було оцінено в 1 бал, у випадках їх значень >M+SD (де M – медіана, SD – стандартне відхилення) оцінювали в 2 бали, а при >M+2SD – у 3 бали. Суму балів ділили на число досліджених показників, отримуючи тим самим індекс ендогенної інтоксикації (EII), а коли той перевищував 1, говорили про наявність СЕІ. Окрім того, додатково визначали інтегральний сурфактантний індекс (ISI) з урахуванням рівня рівноважного (статичного) поверхневого натягу крові.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено за допомогою комп'ютерного варіаційного, кореляційного, непараметричного, одно- (ANOVA) й багатofакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми Microsoft Excel і Statistica-Stat-Soft, США). Оцінювали середні значення, їх стандартні відхилення та помилки, параметричні коефіцієнти кореляції Пірсона і непараметричні Кендалла, критерії дисперсії Брауна–Форсайта й Уїлкоксона–Рао, відмінностей Стьюдента та Макнемара–Фішера, а також вірогідність статистичних показників.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

СЕІ сформувався у 69,9 % від числа хворих на ССД. Показники крові, що характеризують при ССД СЕІ, були наступними: рівень дієнових кон'югатів склав $(3,5 \pm 0,15)$ О/мл, малонового діальдегіду – $(11,4 \pm 0,36)$ мкмоль/л/год, активності ксантиноксидази – $(5,4 \pm 0,13)$ мкмоль/л/хв, концентрації аміаку – $(16,2 \pm 0,18)$ ммоль/л, сечовини – $(7,4 \pm 0,39)$ ммоль/л, креатиніну – $(103,2 \pm 5,94)$ мкмоль/л, сечової кислоти – $(308,8 \pm 10,03)$ мкмоль/л, нітритів – $(5,7 \pm 0,12)$ мкмоль/л, МСМ238 – $(831,0 \pm 16,90)$ О/л, МСМ254 – $(281,6 \pm 9,84)$ О/л, МСМ260 – $(274,0 \pm 12,32)$ О/л, МСМ280 – $(335,7 \pm 9,40)$ О/л. Як засвідчив багатфакторний аналіз Уїллкоксона–Рао, на інтегральний стан параметрів СЕІ чинять високодостовірний вплив стать хворих, ступінь активності ССД і клініко-лабораторна форма захворювання. У чоловіків, які страждають від ССД, виявився на 42 % вірогідно більший рівень у крові сечової кислоти і на 33 % МСМ254, а дифузна форма захворювання відрізнялася від лімітованої більшими на 29 % показниками дієнових кон'югатів і на 11 % МСМ238, але меншою, на 5 % концентрацією аміаку.

Як показав аналіз Брауна–Форсайта, на стан пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) і параметри азотистого метаболізму впливає стать хворих. Останні також залежать від ступеня активності патологічного процесу, тяжкості перебігу шкірного, суглобового й легеневого синдромів. Згідно з тривалістю захворювання, зростають інтегральні значення середньомолекулярних сполук. За даними виконаного непараметричного аналізу Кендалла, підвищення процесів ПОЛ прямо корелює з ураженням легенів, серця, нирок і периферійної нервової системи, азотисті показники СЕІ мають достовірні позитивні співвідношення з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка серця, а МСМ – із наявністю легеневої гіпертензії.

ЕІІ склав $(1,17 \pm 0,030)$ ум. од., а ІSІ – $(3,37 \pm 0,066)$ ум. од., при цьому статевий диморфізм цих показників був відсутній. На значення ЕІІ чинить дію ступінь активності захворювання, а одночасно на ЕІІ і ІSІ – тяжкість склеродермічної пневмопатії, про що свідчить виконаний дисперсійний аналіз Брауна–Форсайта. За даними аналізу Кембалла, прямі кореляційні зв'язки ЕІІ та ІSІ торкаються патології серця й периферійної нервової системи.

Необхідно відзначити, що вміст азотистих сполук, як компонентів СЕІ, має вірогідні прямі співвідношення з рівнем у крові аScl70, а показник ЕІІ – з aDNA. На тяжкість ураження нирок при ССД впливають параметри в крові продуктів ПОЛ, азотистих похідних, МСМ, ЕІІ і ІSІ, тоді як на розвиток патології печінки – тільки останні три показники. Крім того, шкірний синдром залежить від ЕІІ та ІSІ, суглобовий – від стану ПОЛ, кардіоміопатія – від рівня МСМ. ЕІІ і ІSІ одночасно чинять дію на порушення електричної провідності серця, розміри його камер й діастолічну дисфункцію лівого шлуночка, зі станом ПОЛ щільно пов'язані порушення збудливості міокарда, а з МСМ – зміни клапанного апарату.

Високий рівень у крові продуктів ПОЛ визначає розвиток периферійної полінейропатії і порушень збудливості міокарда, азотистих похідних – виникнення дисциркуляторної енцефалопатії й змін електричної провідності серця, МСМ – патології печінки, центральної нервової системи, серця і, зокрема його клапанного апарату, ІSІ – шкірного синдрому та діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

З урахуванням результатів виконаного варіаційного, дисперсійного і кореляційного аналізів зроблено висновки, що мають певну практичну значущість: 1) гіперазотемія у хворих на ССД є чинником ризику патології центральної нервової системи, а накопичення в організмі МСМ – печінки і серця; 2) ІSІ > 4 ум.од. ($>M+SD$ хворих із шкірним синдромом) є прогнозонегативним критерієм відносно ураження шкіри.

Ми відібрали ті показники клінічного перебігу ССД, які одночасно мали вірогідні дисперсійні та кореляційні зв'язки Брауна–Форсайта і Кендалла з окремими складовими СЕІ. Виявилось, що патологію печінки визначали параметри в крові амінопептидної фракції, нирок – пептидної та нуклеотидної, периферійної нервової системи – фракції, що містять ароматичні хроматофори, серця – рівні малонового діальдегіду, сечової кислоти й активності ксантиноксидази. На рисунку 1 представлено прямі кореляційно-регресійні зв'язки Пірсона тяжкості ураження печінки, нирок і нервової системи з різними фракціями в крові МСМ.

При дифузній формі ССД, порівняно з лімітованою, достовірно (на 10 %) виявилися меншими рівні ЕІІ та

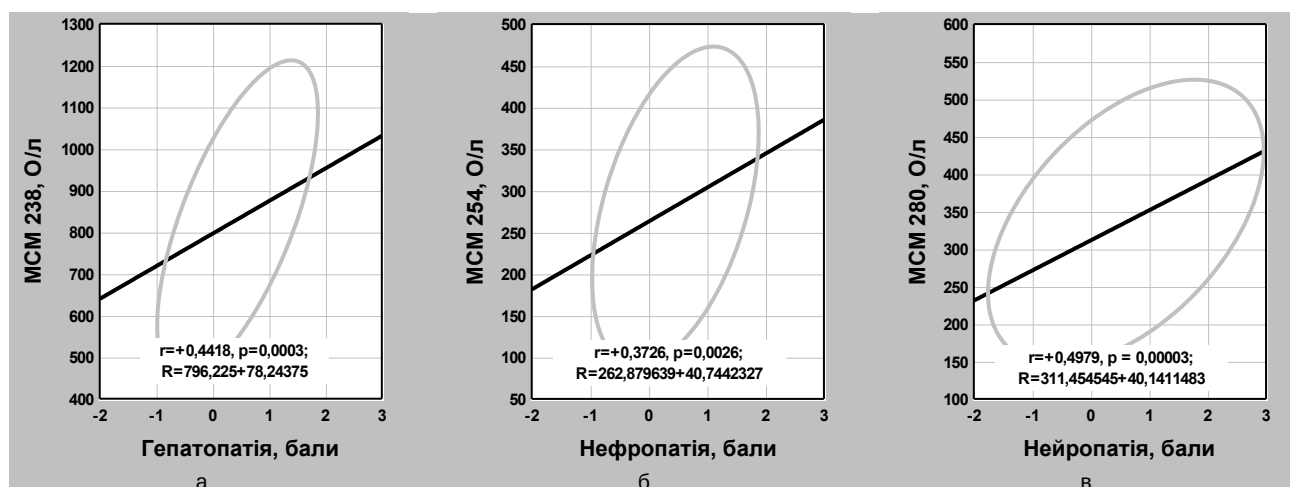


Рис. 1. Прямі кореляційно-регресійні зв'язки тяжкості ураження окремих органів при ССД із рівнем у крові МСМ різних фракцій.

більшими ISI. На рисунку 2 знайшли своє відображення інтегральні тривимірні гістограми показників захворювання (активність + тяжкість перебігу + темпи прогресування) при різних формах ССД, а на рисунку 3 – у хворих без CEI та з таким.

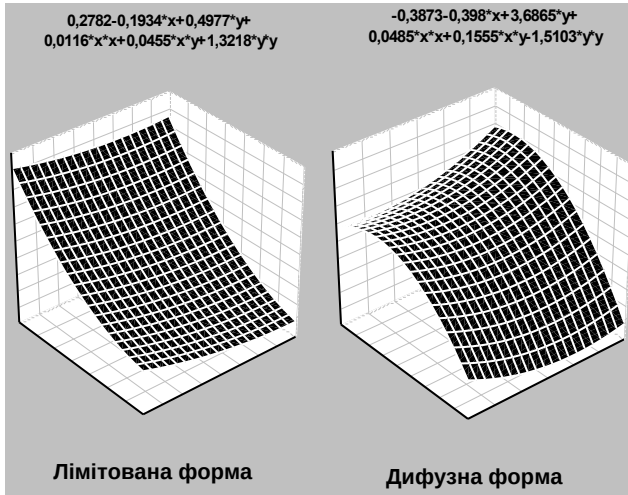


Рис. 2. Інтегральні тривимірні гістограми показників тяжкості захворювання при різних формах ССД.

За даними дисперсійного аналізу Брауна–Форсайта, від CEI залежить ураження у хворих на ССД серця і центральної нервової системи. При CEI (рис. 4, 5) виявлено вірогідно більші на 27 % показники в крові MCM260, на 20 % концентрація малонового діальдегіду та на 13 % рівень MCM238.

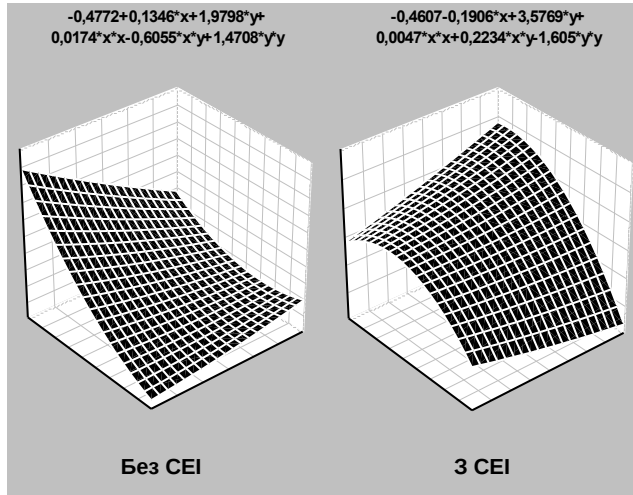


Рис. 3. Інтегральні тривимірні гістограми показників тяжкості захворювання у хворих на ССД з CEI і без такого.

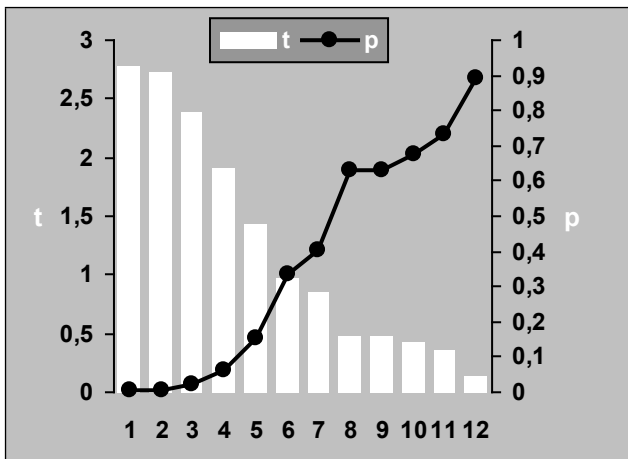


Рис. 4. Відмінності показників окремих токсичних продуктів у крові хворих на ССД із наявністю і відсутністю CEI.

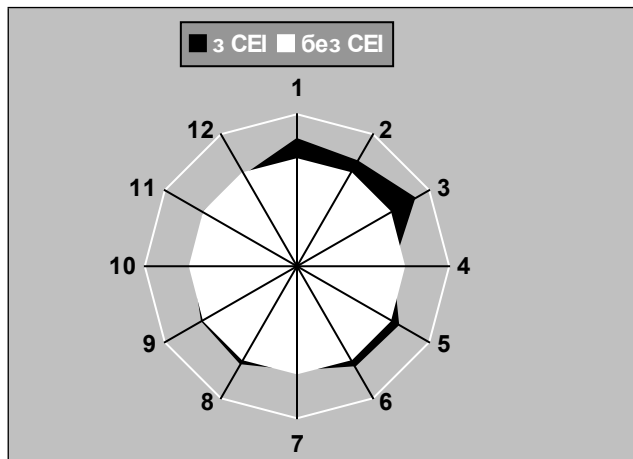


Рис. 5. Відмінності показників окремих токсичних продуктів у крові хворих на ССД із наявністю і відсутністю CEI, які прийнято за 100 %.

Примітка: 1 – малоновий діальдегід, 2 – MCM238, 3 – MCM260, 4 – сечова кислота, 5 – MCM280, 6 – MCM254, 7 – ксантинооксидаза, 8 – дієнові кон'югати, 9 – аміак, 10 – сечовина, 11 – нітрити, 12 – креатинін.

ВИСНОВКИ 1. CEI розвивається у 70 % від числа хворих на ССД, який зумовлений підвищенням у крові рівнів амінопептидної, пептидної, нуклеотидної фракцій середньомолекулярних сполук, і фракції, що містять ароматичні хроматофори, небілкових азотистих продуктів та продуктів ПОЛ.

2. Поява CEI при ССД пов'язана зі статтю хворих, формою захворювання (лімітована, дифузна), ступенем активності патологічного процесу й тяжкістю ураження окремих органів, визначається вмістом малонового діальдегіду і концентраціями MCM238 та MCM260.

3. CEI бере участь у патогенезі склеродермічної кардіоміопатії і дисциркуляторної енцефалопатії, а показник ISI може мати певну прогностичну значущість відносно шкірного синдрому.

Перспективи подальших досліджень Подані в роботі відомості вимагають обов'язкового дослідження наявності й характеру перебігу CEI вже на ранніх етапах спостереження за хворими на ССД для своєчасного здійснення відповідних лікувально-профілактичних заходів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Quantification of Pulmonary Fibrosis in a Bleomycin Mouse Model Using Automated Histological Image Analysis / J. Gilhodes, Y. Julé, S. Kreuz [et al.] // PLoS One. – 2017. – Vol. 12(1). e0170561, doi: 10.1371/journal.pone.0170561
2. Exploring sources of emotional distress among people living with scleroderma: A focus group study / Stephanie T. Gumuchian, Sandra Peláez, Vanessa C. Delisle [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11 (3). e. 0152419, doi: 10.1371/journal.pone.0152419
3. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells expressing thioredoxin 1 attenuate bleomycin-induced skin fibrosis and oxidative stress in scleroderma / M. Jiang, Y. Yu, J. Luo [et al.] // J. Invest. Dermatol. – Vol. 26 (1). – P. 172–178. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.011.
4. RISE-SSc: Riociguat in diffuse cutaneous systemic sclerosis / O. Distler, J. Pope, C. Denton [et al.] // Respir. Med. – 2017. – Vol. 122, Suppl. 1. – P. 14–17. doi: 10.1016/j.rmed.2016.09.011.
5. Meyer O. Prognostic markers for systemic sclerosis / O. Meyer // Joint Bone Spine. – 2006. – Vol. 73(5). – P. 490–494. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.01.022
6. Endothelin-1 serum levels correlate with MCP-1 but not with homocysteine plasma concentration in patients with systemic sclerosis / D. Peterlana, A. Puccetti, P. Caramaschi [et al.] // Scand. J. Rheumatol. – 2006. – Vol. 35(2). – P. 133–137.
7. Andersen L. K. Prevalence of skin and skin-related diseases in the Rochester epidemiology project and a comparison with other published prevalence studies / L. K. Andersen, M. D. Davis // Dermatology. – 2016. – Vol. 232(3). – P. 344–352. doi: 10.1159/000444580.
8. Prediction of improvement in skin fibrosis in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a EUSTAR analysis / R. Dobrota, B. Maurer, N. Graf [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75(10). – P. 1743–1748. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208024.
9. Hughes M. Digital ulcers in systemic sclerosis / M. Hughes, A. L. Herrick // Rheumatology. – 2017. – Vol. 56 (1). – P. 14–25. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew047>

Отримано 02.02.17

©Ye. D. Egudina¹, V. Ya. Mikuksts², O. V. Syniachenko²
 Dnipropetrovsk Medical Academy¹
 Donetsk National Medical University, Lyman²

CLINICAL AND PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME IN SYSTEMIC SCLEROSIS

Summary. Systemic autoimmune rheumatic diseases are accompanied by an endogenous intoxication syndrome (EIS), but its clinical and pathogenetic significance in systemic sclerosis (SSc) is unknown.

The aim of the study – to evaluate the role of EIS in the frequency and severity of separate clinical signs in SSD, significance in the pathogenetic constructions of the disease, the selection of the most informative prognostic criteria.

Materials and Methods. The study included 63 patients aged 16 to 67 years (mean age – 42 years), among whom there were 11 % men and 89 % women. In 43 % of cases there was a limited form of SSc, 57 % – diffuse, disease duration averaged 11 years, I degree of activity of pathological process is set in 41 % of all patients, II – 38 %, III – 21 %. Positivity SSD by the presence in serum anti-topoisomerase antibodies (aScI70) installed in 78 % of cases, antibodies to native deoxyribonucleic acid (aDNA) in 64 % and antibodies to cardiolipin in 18 %.

Results and Discussion. 12 blood parameters were studied (diene conjugates, malondialdehyde, xanthine oxidase, ammonia, urea, creatinine, uric acid, nitrite, the average mass of different factions molecule. All parameters were evaluated at 1 point, in case of their parameters > M + SD (where M – the median, the SD – standard deviation) – were evaluated in 2 points, while > M + 2SD – in 3 points. The sum of balls divided by the number of investigated parameters, thereby obtaining an index of endogenous intoxication, and when it exceeded 1 indicates the presence of SEI. In addition, further defined integrated surfactant index according to the level of equilibrium (static) surface blood tension. EIS occurs in 70 % of SS patients, which was caused by increase in blood levels of aminopeptid, peptide, nucleotide and containing aromatic chromatophores fractions of middle compounds, nonprotein nitrogen and products of lipid peroxidation, involved in the pathogenesis of scleroderma cardiomyopathy and vascular encephalopathy. In turn, the EIS with SSc can cause damage of skin, lungs, heart, liver, kidneys and nervous system. The content of nitrogenous compounds such as EIS components has significant direct correlation with the level of aScI70 in blood and the index of the severity of the EIS – with aDNA.

Conclusions. EIS develops in most patients with SSc and is involved in its pathogenesis, wherein hyperasotemia is the risk factor of central nervous system lesion, the accumulation average molecular weight in the organism – the liver and heart, and a surfactant index bigger than 4 is prognosis negative criteria for cutaneous syndrome.

Key words: systemic scleroderma; endogenous intoxication; course; pathogenesis.

©Е. Д. Егудина¹, В. Я. Микукст², О. В. Синяченко²
 ГУ «Днепропетровская медицинская академия»¹
 Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман²

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Резюме. Системные аутоиммунные ревматические заболевания сопровождаются синдромом эндогенной интоксикации (СЭИ), но его клинико-патогенетическая значимость при системной склеродермии (ССД) остается неизвестной.

Цель исследования – оценка роли СЭИ в частоте развития и тяжести течения отдельных клинических признаков ССД, значимости в патогенетических построениях заболевания, выделение наиболее информативных прогностических критериев.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 63 больных в возрасте от 16 до 67 лет (в среднем 42 года), среди которых было 11 % мужчин и 89 % женщин. В 43 % случаев имела место лимитированная форма ССД, в 57 % – диффузная, продол-

жительность заболевания составила в среднем 11 лет, I степень активности патологического процесса установлена у 41 % от числа больных, II – у 38 %, III – у 21 %. Позитивность ССД по наличию в сыворотке антиизомеразных-1 антител (aScI70) установлена в 78 % случаев, антител к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте (aDNA) – в 64 %, а к кардиолипину – в 18 %.

Результаты исследований и их обсуждение. Были изучены 12 показателей крови (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид, ксантинооксидаза, аммиак, мочевины, креатинин, мочевая кислота, нитриты, молекулы средней массы разных фракций). Все показатели были оценены в 1 балл, в случаях их параметров $>M+SD$ (где M – медиана, SD – стандартное отклонение) оценивали в 2 балла, а при $>M+2SD$ – в 3 балла. Сумму баллов делили на число исследованных показателей, получая тем самым индекс эндогенной интоксикации, а когда тот превышал 1, говорили о наличии СЭИ. Кроме того, дополнительно определяли интегральный сурфактантный индекс с учетом уровня равновесного (статического) поверхностного натяжения крови. СЭИ развивается у 70 % от числа больных ССД, который был обусловлен повышением в крови уровней аминокислотной, пептидной, нуклеотидной и содержащей ароматические хроматофоры фракций среднемолекулярных соединений, небелковых азотистых и продуктов перекисдного окисления липидов, участвует в патогенезе склеродермической кардиомиопатии и дисциркуляторной энцефалопатии. В свою очередь, СЭИ при ССД могут вызывать поражения кожи, легких, сердца, печени, почек и нервной системы. Содержание азотистых соединений, как компонентов СЭИ, имеет достоверные прямые соотношения с уровнем в крови aScI70, а показатель тяжести течения СЭИ – с aDNA.

Выводы. СЭИ развивается у большинства больных ССД и участвует в ее патогенезе, при этом гиперазотемия является фактором риска поражения центральной нервной системы, накопление в организме молекул средней массы – печени и сердца, а сурфактантный индекс более 4 усл. ед. является прогностически негативным критерием в отношении кожного синдрома.

Ключевые слова: склеродермия системная; эндогенная интоксикация; течение; патогенез.